

Arzneimittel

# PROFIL

Temsirolimus

September 2007

## ArzneimittelPROFIL Onkologie

### Scientific Editor

Univ.-Prof. Dr. Christoph Zielinski, *Wien*

### Managing Scientific Editor

Univ.-Prof. Dr. Johannes Drach, *Wien*

### Editorial Board

Univ.-Prof. Dr. Werner Aberer, *Graz*

Univ.-Prof. Dr. Thomas Bauernhofer, *Graz*

Univ.-Prof. Dr. Thomas Brodowicz, *Wien*

Univ.-Prof. Dr. Martin Burian, *Wien*

Dr. Maria De Santis, *Wien*

Univ.-Prof. Dr. Helmut Gadner, *Wien*

Univ.-Prof. Dr. Günther Alois Gastl, *Innsbruck*

Univ.-Prof. Dr. Michael Gnant, *Wien*

Univ.-Prof. Dr. Richard Greil, *Salzburg*

Univ.-Prof. Dr. Ulrich Jäger, *Wien*

Univ.-Prof. Dr. Gabriela-Verena Kornek, *Wien*

Univ.-Prof. Dr. Werner Linkesch, *Graz*

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Loidl, *Linz*

Univ.-Prof. Dr. Peter Lukas, *Innsbruck*

Univ.-Prof. Dr. Christine Marosi, *Wien*

Univ.-Prof. Dr. Christian Marth, *Innsbruck*

Univ.-Prof. Dr. Michael Micksche, *Wien*

Univ.-Prof. Dr. Markus Müller, *Wien*

Univ.-Prof. Dr. Robert Pirker, *Wien*

Univ.-Prof. Dr. Karl Pummer, *Graz*

Univ.-Prof. Dr. Markus Raderer, *Wien*

Univ.-Prof. Dr. Hellmut Samonigg, *Graz*

Univ.-Prof. Dr. Manuela Schmidinger, *Wien*

Univ.-Prof. Dr. Paul Sevela, *Wien*

Univ.-Prof. Dr. Josef Smolle, *Graz*

Univ.-Prof. Dr. Reinhard Stauder, *Innsbruck*

Univ.-Prof. Dr. Günther Steger, *Wien*

Univ.-Prof. Dr. Susanne Taucher, *Innsbruck*

Univ.-Prof. Dr. Herbert Watzke, *Wien*

Univ.-Prof. Dr. Reinhard Windhager, *Graz*

Univ.-Prof. Dr. Andreas Widschwendter, *Innsbruck*

Univ.-Prof. Dr. Martin Widschwendter, *London*

Univ.-Prof. Dr. Heinz Zwierzina, *Innsbruck*

### Ziel der Publikation

Die Publikationsreihe ArzneimittelPROFIL fasst die aktuell verfügbare wissenschaftliche Evidenz zu einer neuen Substanz bzw. einer Substanz, die aufgrund aktueller Evidenz neu zu bewerten ist, für Anwender im medizinischen Bereich zusammen. Der Fokus liegt auf pharmakologischen Aspekten, Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil. Der Inhalt wird objektiv, komprimiert, aber nicht selektiv, übersichtlich und leicht verständlich dargestellt.

Der wissenschaftliche Charakter der Publikationsreihe wird durch einen Scientific Editor, einen Managing Scientific Editor sowie ein Editorial Board gewährleistet, das bei der Auswahl der Substanzen, der Autoren und der Reviewer beratende Funktion hat. Die Beiträge werden von Experten der jeweiligen Fachgebiete verfasst. Potenzielle Interessenkonflikte werden offen gelegt. Die Objektivität und Korrektheit der Beiträge wird durch unabhängige Reviewer gewährleistet. Die Meinung der Autoren bzw. der Reviewer muss nicht immer mit der des Editorial Board und des Verlags übereinstimmen.

Grundlage für die Erstellung des Inhalts ist die möglichst umfassende Sichtung der wissenschaftlichen Fachliteratur. Hierbei kann auf unterstützendes Datenmaterial der Hersteller zurückgegriffen werden. Die kritische Beurteilung der jeweiligen Substanz und deren klinischer Wertigkeit reflektiert allerdings allein die Einschätzung der unabhängigen Experten. Große kontrollierte Studien werden bevorzugt behandelt. Abstracts und andere Berichte von Kongressen werden bei Fehlen größerer Studien mit dem Hinweis angeführt, dass es sich um „erste Daten“ handelt, deren Ergebnisse noch weiter bestätigt werden müssen. Es wird angestrebt, die Auflage bei Vorliegen neuer Daten zu aktualisieren.

### AutorInnen dieser Ausgabe

Univ.-Prof. Dr. Manuela Schmidinger, Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Wien, E-Mail: manuela.schmidinger@meduniwien.ac.at

Univ.-Prof. Dr. Walter Berger, Institut für Krebsforschung, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Wien, E-Mail: walter.berger@meduniwien.ac.at

**Impressum:** Verleger, Eigentümer und Herausgeber: Medizin Medien Austria GmbH, DVR-Nr: 1042475, Verlagsanschrift: Wiedner Hauptstraße 120-124, 1050 Wien, Tel.: 01/54 600-0, Fax-DW: 730, Geschäftsführung: Thomas Zembacher, zembacher@medizin-medien.at, Chefredaktion: Dr. Birgit Beermann, beermann@clinicum.at, Koordination: Dr. Susanne Schneider-Voss, schneider-voss@arzneimittelprofil.at, Objektleitung: Martina Osterbauer, osterbauer@medizin-medien.at, Art Director: Karl J. Kuba, Layout und DTP: Sonja Schlesinger, Lektorat: Heinz Javorsky, Druck: Friedrich VDV, 4020 Linz, Auflage: 3.150 Exemplare. www.arzneimittelprofil.at

Die Realisierung dieser Ausgabe ermöglichte Wyeth Austria.

**Copyright:** Medizin Medien Austria GmbH. Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werks darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung des Verlags reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden.

**Hinweise:** Medizinische Forschung und klinische Entwicklung stehen nicht still. Soweit im Arzneimittelprofil Laborwerte und Dosierungen genannt sind, darf der Leser darauf vertrauen, dass Autoren, Reviewer und Verlag höchste Sorgfalt darauf verwenden, diese Daten dem Wissensstand bei Fertigstellung entsprechend anzugeben. Der Verlag kann für etwaige Fehler jedoch keine Gewähr übernehmen. Jeder Anwender ist angehalten, die aktuelle Fachinformation zu beachten. Zugunsten der besseren Lesbarkeit verzichtet das Arzneimittelprofil i.d.R. auf das Verwenden weiblicher Endungen, auch wenn beide Geschlechter eingeschlossen und gemeint sind.

# Temsirolimus

Manuela Schmidinger, Walter Berger

## Abstract

Mit der Entwicklung des mTOR-Inhibitors Temsirolimus steht aus der Gruppe der zielgerichteten Tumortherapien eine weitere interessante Substanz zur Verfügung. Ein Charakteristikum vieler Tumorarten ist die Überaktivierung des intrazellulären Phosphatidylinositol-3-Kinase/AKT-Signalwegs, wodurch ein Circulus vitiosus mit Produktion von Wachstumsfaktoren für Tumorpheriferation und Neoangiogenese und deren Rezeptoren aufrechterhalten wird. Temsirolimus blockiert ein Schlüsselenzym dieser Signaltransduktionskaskade, das mammalian Target Of Rapamycin – mTOR. Dies führt zu einer klinisch relevanten Inhibierung der Tumorpropagation.

Beim metastasierten Nierenzellkarzinom konnte in einer randomisierten Phase-III-Studie gezeigt werden, dass Temsirolimus das progressionsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben gegenüber Patienten, die Interferon  $\alpha$  erhielten, signifikant verlängern kann. Bemerkenswert an dieser Untersuchung ist, dass es sich hierbei um ein Patientengut handelte, das primär prognostisch sehr ungünstige Kriterien aufwies.

Beim hormonsensitiven Mammakarzinom bringt – wie eine Phase-III-Studie zeigt – die Zugabe von Temsirolimus zu Letrozol zwar keine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens in der Gesamtpopulation, jedoch profitieren Patientinnen bis 65 Jahre von einer Kombinationstherapie. Die Kombination einer endokrinen Therapie mit Temsirolimus erscheint zudem interessant, weil Temsirolimus offenbar Tumorzellen, die bereits auf endokrine Therapie resistent waren, resensibilisieren kann.

Preliminäre Ergebnisse von Phase-I- und -II-Studien lassen hoffen, dass Temsirolimus bei Patienten mit rezidiertem Mantelzell-Lymphom, wo sogar rasch eintretende, komplette Remissionen beobachtet wurden, eine Therapieoption darstellen könnte. Das Gleiche gilt für Patienten mit rezidiertem Glioblastom, wo radiologische und klinische Befunde einen Hinweis für die Aktivität dieser Substanz geben. Bei anderen soliden Tumoren scheint die Zukunft von Temsirolimus vor allem auch in Kombination mit Chemotherapie zu liegen, da Xenograft-Modelle und erste klinische Ergebnisse auf einen deutlichen Synergismus von Temsirolimus mit etablierten Substanzen hindeuten. Beim Bronchialkarzinom scheinen teilweise lang anhaltende Partialremissionen möglich zu sein.

Die Verträglichkeit von Temsirolimus ist im Dosisbereich von 25mg einmal wöchentlich sehr gut. Geachtet werden muss auf die Möglichkeit von Thrombopenien, Hyperglykämien, Hypertriglyzeridämien sowie auf möglicherweise medikamentös induzierte Pneumonitiden.

Zusammenfassend steht nun ein weiteres Medikament zur Verfügung, das die Bedeutung zielgerichteter Therapien in der Onkologie aufzeigt. Die Ergebnisse einer Vielzahl derzeit laufender internationaler Studien wird klären, welches Patientengut – abgesehen von Nierenzellkarzinompatienten – von einer Temsirolimus-Therapie profitieren kann.

## Inhalt

1. Einleitung	4
2. Wirkmechanismus	5
3. Pharmakokinetik	6
4. Pharmakodynamik	7
5. Wirksamkeit	7
5.1. Nierenzellkarzinom	7
5.2. Neuroendokrines Karzinom	9
5.3. Melanom	10
5.4. Mammakarzinom	10
5.5. Lymphome und multiples Myelom	11
5.6. Glioblastom	11
5.7. Weitere Tumore	12
5.8. Tuberöse Sklerose	12
6. Verträglichkeit	13
6.1. Toxizitäten bei Nierenzellkarzinom	13
6.2. Toxizitäten bei anderen Tumorentitäten	14
6.3. Verträglichkeit in Bezug auf die Lunge	15
7. Dosierung und Verabreichung	15
8. Zulassungsstatus	15
9. Beurteilung und Ausblick	15
10. Literatur	17
Abkürzungen	18

### Eigenschaften von Temsirolimus

#### Dosierung

25mg als einmal wöchentliche intravenöse Infusion über 30 Minuten

#### Aufnahme und Verteilung

$C_{max}$  .....595ng/ml

$t_{max}$ .....0,51 Stunden

$t_{1/2}$ .....12,9 Stunden

#### Metabolisierung und Elimination

Temsirolimus wird effizient metabolisiert, wobei Rapamycin (Sirolimus) den wirksamen Hauptmetaboliten darstellt.

Hauptenzym der Metabolisierung von beiden Substanzen ist das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP3A4. Die Elimination erfolgt hauptsächlich über Fäzes.

## 1. Einleitung

Trotz enormer Fortschritte in den Behandlungsmethoden von Krebspatienten ist die Anzahl der Todesfälle aufgrund von Krebserkrankungen noch immer inakzeptabel hoch. Während in Frühstadien lokalisierte Therapieoptionen wie Chirurgie und Strahlentherapie oft zur Heilung führen, stellt im Falle der Dissemination/Metastasierung in vielen Tumorarten die antineoplastische Chemotherapie den klinischen Standard dar. Limitiert wird ein kurativer Erfolg dabei häufig durch das Auftreten von therapieresistenten Rezidiven und/oder Metastasen. Insofern ist die Entwicklung gezielter („targeted“) systemischer Therapiemodalitäten von außerordentlicher Bedeutung für die klinische Onkologie.

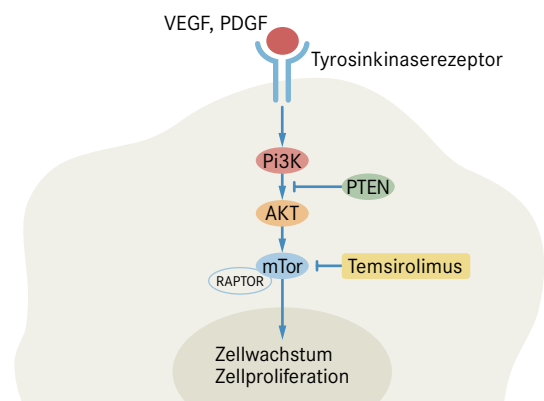
Die Entwicklungen derartiger, gezielt die Krebszelle treffender Arzneimittel wurde durch die Entschlüsselung des menschlichen Genoms und die Anwendung von „High-throughput“-Methoden zur Untersuchung der molekulargenetischen Veränderungen im Krebsgewebe dramatisch beschleunigt. Durch Gen- und Expressionssignaturen konnten Schlüsselveränderungen der Krebszelle charakterisiert werden, die essenziell zum malignen Wachstum beitragen und folglich ideale Ansatzpunkte für therapeutische Eingriffe darstellen (Hanahan & Weinberg 2000). Zu diesen Grundcharakteristika des malignen Wachstums gehören neben der Unsterblichkeit (Immortalisation) und der Resistenz gegen programmierten Zelltod (Apoptose), auch die Unabhängigkeit von externen Wachstums- und Proliferationssignalen. Eine gesunde Zelle im adulten Gewebe unterliegt einer äußerst strengen Wachstumskontrolle. Folglich ist Zellteilung oft auf ein Stammzellkompartiment beschränkt und/oder kann nur durch zusätzliche, externe Reize wie z.B. Verletzung stimuliert werden. Generell verläuft die induzierte Zellteilung dann unter streng regulierten Bedingungen und andauernder Kontrolle der genetischen Integrität. Interessanterweise werden fast alle an dieser Kontrolle beteiligten Proteine von Tumorsuppressorgen kodiert, was eindrucksvoll beweist, dass Krebs nur bei Schwächung oder Verlust der genetischen Kontrollmechanismen entstehen kann.

Die Einleitung einer Zellteilung bedarf der Aktivierung intrazellulärer Signalkaskaden über extrazelluläre Botenstoffe, die von Nachbarzellen gebildet oder über das Blut systemisch angeliefert werden. Zu diesen promitotischen Substanzen gehören z.B. Hormone und Wachstumsfaktoren. Die Botenstoffe interagieren mit zellulären Rezeptormolekülen, die im Endeffekt zu einer veränderten, promitotischen Genexpression der Zielzelle führen (Benmassroune et al. 2004). Mechanistisch besteht das übermittelte Signal häufig in Kaskaden von Proteinphosphorylierungen an den Aminosäuren Tyrosin, Threonin und Serin. So binden Wachstumsfaktoren an zellmembranständige Rezeptormoleküle, sogenannte Rezeptortyrosinkinasen (RTK), die durch die Bindung der Liganden di- oder multimerisieren und dadurch im intrazellulären Bereich an Tyrosinen phosphoryliert werden. Dies führt zur Rekrutierung und Aktivierung weiterer intrazellulärer Proteine und der Weiterleitung des Signals über Phosphorylierungskaskaden, die häufig in der Aktivierung von Transkriptionsfaktoren enden. Diese werden in den Zellkern transportiert und führen über die Bindung an entsprechende DNA-Sequenzen in Genpromotoren zur koordinierten Aktivierung promitotischer Gene, etwa für Cykline und Cyclin-abhängige Kinasen (CDK) bzw. zur Hemmung der entsprechenden negativen Regulatoren (z.B. CDK-Inhibitoren).

Die Deregulation der Wachstumskontrolle im Krebsgewebe ist somit eine Grundkonstante der Malignität. Viele der neuen, „targeted“ Krebstherapeutika setzen daher an den molekularen Komponenten dieser krankhaft aktivierten Signalkaskaden an. Die Signalderegulation kann während der malignen Progression über eine Vielzahl genetischer und epigenetischer Veränderungen induziert werden (Hanahan & Weinberg 2000). Dazu gehört die autokrine Überproduktion von Wachstumsfaktoren bzw. der Rezep-

## Der Pi3K/AKT-Signalweg und seine Regulation

Abb. 1



Quelle: nach Rini 2007

toren und aktivierende Mutationen in RTK-Molekülen oder deren „Downstream“-Signalpartnern. Bekannte Beispiele für onkogene Liganden sind z.B. der epidermale Wachstumsfaktor (EGF) oder der Hepatozytenwachstumsfaktor (HGF). Zu den onkogenen RTKs gehören der EGF-Rezeptor (EGFR) und sein Dimerisierungspartner ERBB2 (HER2/neu), aber auch der Insulin-like Growth Factor Receptor (IGFR) und viele andere (Johnston et al. 2006, Riedemann & Macaulay 2006, Sattler & Salgia 2007). Die drei am häufigsten hyperaktivierten „Downstream“-Signalwege inkludieren den 1) Phosphatidylinositol-3-Kinase (Pi3K)/AKT- (Vivanco & Sawyers 2002), den

2) Proteinkinase-C- (PKC-) (Griner & Kazanietz 2007) und den 3) Mitogen-aktivierte-Protein-Kinase- (MAPK)/Ras-Signalweg (Dhillon et al. 2007). Das wichtige GTPase-Protein Ras, mit den drei Familienmitgliedern K-, N- und H-Ras, stellt das durch Mutation am häufigsten veränderte „Downstream“-Onkogen dar und gilt als Hauptregulator des mitogenen MAPK-Signalwegs (Schubbert et al. 2007).

Ras beeinflusst aber nicht nur den MAPK-, sondern auch den ebenfalls bei vielen Malignomen hyperaktivierten Pi3K/AKT-Pathway. Dieser protein-, aber auch phospholipidmedierte Signalweg integriert multiple „Upstream“-Signale und übersetzt diese in krebsfördernde Funktionen wie Promotion von Überleben, Zellwachstum, Proteinsynthese und Hemmung von programmiertem Zelltod (Cully et al. 2006, Vivanco & Sawyers 2002). Die Signalübertragung verläuft dabei z.B. von einer aktivierten, autophosphorylierten RTK wie EGFR, über Rekrutierung und Aktivierung der Pi3K, zur Phosphorylierung des wichtigen Signalmoleküls Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat. Dadurch entsteht das entsprechende Trisphosphat (PtdIns(3,4,5)P3). Diese Reaktionen finden in bzw. an der Plasmamembran statt und führen zur Rekrutierung von AKT (auch als Proteininkinase B, PKB bezeichnet) zur Zellmembran und dessen Phosphorylierung/Aktivierung durch die Serin/Threoninkinase-Pi3-abhängige Kinase 1 (PDK1). Das wichtige Tumorsuppressorprotein PTEN kann dieses Signal unterdrücken, indem es als Lipidphosphatase PtdIns(3,4,5)P3 dephosphoryliert und somit die Signalweiterleitung zu AKT unterbindet (Cully et al. 2006). Der Genlocus für PTEN auf Chromosom 10 ist in vielen Tumoren deletiert oder die Expression des Gens über andere Mechanismen reduziert, was eine erhöhte Signalweiterleitung von der Zellmembran ins Zellinnere zur Folge hat (Chow & Baker 2006).

Eines der wichtigsten Targets der AKT-Kinase ist mammalian Target Of Rapamycin, mTOR (Favre et al. 2006). Im Gegensatz zu den direkten AKT-Substraten p27 (ein cyclinabhängiger Kinasehemmer), verschiedenen Transkriptionsfaktoren der

FOXO-Familie und Stoffwechsellenzymen wie Glykogensynthase-Kinase 3 (GSK3) verläuft die Aktivierung von mTOR über AKT nicht über direkte Phosphorylierung (Abbildung 1). Die Aktivierung beruht auf einer phosphorylierungsvermittelten Hemmung der mTOR-aktivierenden GTPase RHEB. AKT phosphoryliert Tuberous Sclerosis Complex 2 (TSC2), das dadurch nicht mehr mit seinem Partner TSC1 interagieren kann. TSC1/TSC2-Dimere promovieren aber die GTPase-Aktivität von RHEB und aktivieren somit mTOR. Aktiviertes mTOR existiert dann in menschlichen Zellen in Form von zwei Proteinkomplexen: Entweder mit dem Protein RAPTOR (Komplex 1, mTORC1) oder RICTOR (Komplex 2, mTORC2). mTORC1 ist dabei für die Weiterleitung der wichtigsten onkogenen Signale zuständig, während mTORC2 unter anderem Zytoskelettfunktionen vermittelt. Wie der Name schon sagt, ist der RICTOR-(Rapamycin-Insensitive Companion of mTOR)-hältige Komplex durch das Pharmakon Rapamycin nicht, der RAPTOR-Komplex (Regulatory Associated Protein of mTOR) aber sehr wohl hemmbar (Mita et al. 2003, Faivre et al. 2006).

mTOR ist ein zentrales Molekül des Pi3K/AKT-Signalwegs und übermitteln eine beträchtliche, wenn nicht sogar ganze onkogene Funktion. Dies wird durch die Beobachtung unterstrichen, dass erbliche Mutationen in TSC1 oder TSC2 zu tuberöser Sklerose führen, ein Krankheitsbild, das sich durch vermehrte Tumorentwicklung auszeichnet (Mak & Yeung 2004). Entsprechend führen auch inaktivierende Veränderungen des PTEN-Gens zu Syndromen mit erhöhter Krebsneigung wie z.B. dem Cowden-Syndrom (Sansal & Sellers 2004). Insofern stellt mTOR ein potenzielles Ziel für therapeutische Interventionen dar (Faivre et al. 2006).

Die mTOR-Proteinfamilie vermittelt multiple Funktionen und nimmt an der Regulation von mRNA-Transkription, Proteintranslation, Organisation des Zytoskeletts, Membrantransport von Proteinen, Proteindegradation und Ribosomenbildung teil. Die molekulare Basis dieser Funktionen ist noch nicht gänzlich geklärt. Im Zentrum stehen aber die beiden Targets von mTOR, nämlich S6K1 und 4EBP1. S6K1 ist eine Serin/Threonin-Kinase, die das Ribosomenprotein der 40S-Untereinheit S6 phosphoryliert (Thomas 2002). Dies führt zur erhöhten Translation, z.B. be-

stimmter Ribosomenprotein-mRNAs. 4EBP1 unterdrückt im nicht phosphorylierten Zustand die Initiation der Translation durch Blockade bestimmter Initiationsfaktoren wie eIF4E (Culjkovic et al. 2007). Diese Repression wird durch die mTOR-vermittelte Phosphorylierung von 4EBP1 aufgehoben. Folglich kommt es zur Aktivierung der Translation bestimmter potenter Proto-Onkogene wie c-MYC oder Cyklin D. Interessanterweise werden beide Phosphorylierungsreaktionen (S6K1 und 4EBP1) durch den RAPTOR-mTOR-Komplex vermittelt und sind somit durch Rapamycin inhibierbar. Dies bedeutet, dass die zentralen onkogenen Funktionen des Pi3K-Signalwegs durch Rapamycin bzw. dessen Analogon inhibiert werden (Mita et al. 2003, Faivre et al. 2006, Costa 2007).

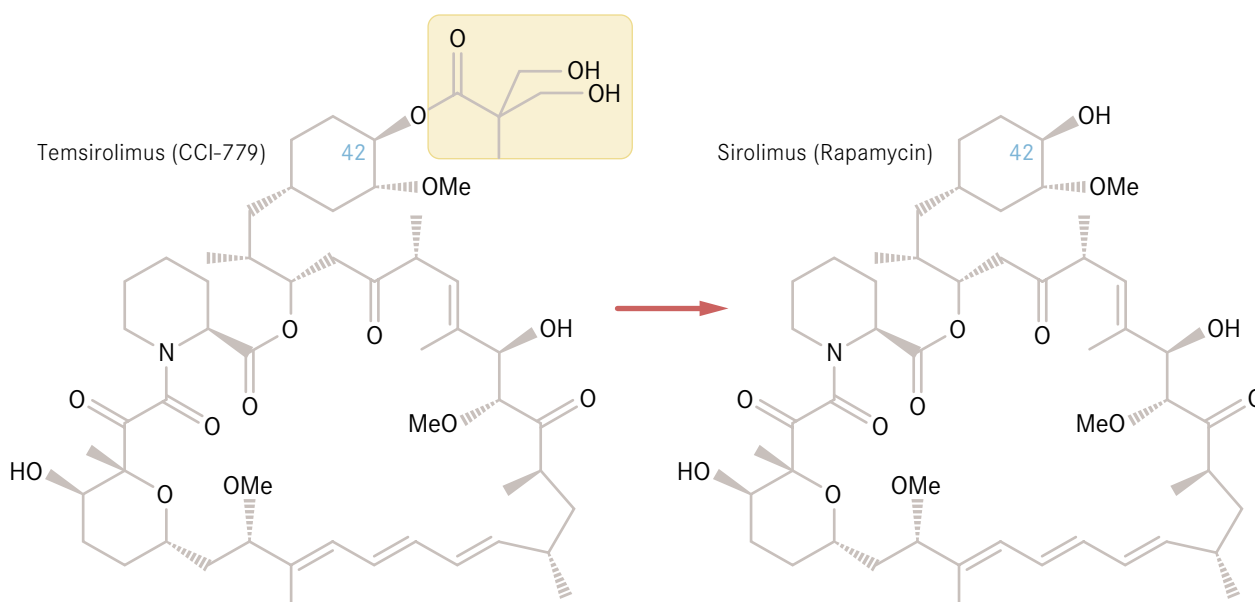
## 2. Wirkmechanismus

Rapamycin (auch Sirolimus) ist ein vom Bakterium *Streptomyces hygroscopicus* produziertes makrozyklisches Laktone (Abbildung 2), das nach dem ersten Fundort auf der Osterinsel (Rapa Nui) benannt wurde (Faivre et al. 2006). Rapamycin wurde 1975 erstmals synthetisiert und stellt eine nicht wasserlösliche weiße Substanz dar. Die erste Evaluierung am National Institute of Health (NIH) zeigte bereits, dass es sich um eine zytostatische Substanz handelt. Allerdings wurde die Entwicklung von Rapamycin als krebshemmendes Arzneimittel, im Gegensatz zu seiner immunsuppressiven Funktion, in den 1980er Jahren eingestellt. In den 1990er Jahren wurde die Entwicklung der Substanz durch die Identifikation von mTOR als spezifischem Target beschleunigt. Rapamycin wurde in der Folge als immunsuppressives Arzneimittel bei Transplantationspatienten und zur Prävention von Restenosen der Koronararterien zugelassen. Erst die Synthese von Temsirolimus (CCI-779), einem wasserlöslichen Esterderivat zur intravenösen Applikation, führte zur weiteren Entwicklung von Rapamycin als Krebstherapeutikum (Elit 2002).

Rapamycin und dessen Analoge wie Temsirolimus treffen das Target mTOR mit hoher Spezifität. Dies beruht darauf, dass Rapamycin nur als Komplex mit dem Immunophilin FKBP12 an mTOR binden kann. Somit wird mit hoher Treffsicherheit die Phosphorylierung der Substrate S6K1 und 4EBP1 und die

Temsirolimus und sein Hauptmetabolit Sirolimus (Rapamycin)

Abb. 2



Quelle: nach Galanis 2005

Pi3K/AKT-Signalfunktion gehemmt. Dazu passend zeigte eine Vielzahl von In-vitro- und Xenotransplantationsanalysen die krebshemmende Wirkung von Temsirolimus. Beim Screening des NCI-Tumorzelllinien-Panels erwies sich Temsirolimus als besonders aktiv (mit IC50-Werten im Bereich von 10-8) gegen Prostatakarzinom, Brustkrebs, Lungenkarzinom, Melanom und Glioblastom, also gegen Tumorarten, die sich durch schlechtes Ansprechen auf Chemotherapie auszeichnen (Mita et al. 2003). Diese Daten wurden in humanen Xenograftmodellen unter anderem von Brustkrebs (Yu et al. 2001), multiplem Myelom (Frost et al. 2004), Pankreaskarzinom (Ito et al. 2006) und primitiven neuroektodermalen Tumoren (Geoerger et al. 2001) bestätigt, wobei auch hier wie an Tumorzellkulturen vor allem ein vermindertes Tumorwachstum und weniger eine massive Regression beobachtet wurde.

Mehrere präklinische Studien belegen, dass die Wirkung von Temsirolimus auf einer Blockade von Pi3K/AKT-übermittelten Signalen beruht. So zeigte sich, dass eine Blockade von mTOR mittels Temsirolimus die Tumorraten von PTEN-mutierten Mäusen senkt (Podsypanina et al. 2001). PTEN-deletierte Tumorzellen mit stark erhöhten Pi3K/AKT-Signalen waren besonders anfällig gegen die Wirkung von Temsirolimus (Neshat et al. 2001). Weiters wurde gezeigt, dass die Aktivität von AKT die Sensitivität gegen Temsirolimus über die Expressionsregulation der Onkogene c-MYC und Cyclin D bestimmt (Gera et al. 2004). In einer Subgruppe von Tumoren induziert Temsirolimus nicht nur Wachstumshemmung, sondern auch massiv Apoptose, was auf einen Einfluss von zelltodregulierenden Faktoren hinweist. Dies könnte auf eine Interaktion von S6K1 mit Mitgliedern der Bcl-2-Familie wie dem proapoptotischen Bcl-2-Associated Death promoter BAD beruhen (Favre et al. 2006). Die Expression von antiapoptotischem Bcl-2 in Ovarialkarzinomen korreliert tatsächlich invers mit der zytotoxischen Wirkung von mTOR-Inhibitoren (Aguirre et al. 2004). Diese Daten legen nahe, dass die Aktivierung des Pi3K/AKT-Pathways und Apoptose-regulierende Signale beeinflussen, ob eine Tumorzelle auf Temsirolimus nur einen Wachstumsstopp oder auch Zelltod erleidet. Dazu passend wurden starke Regressionen auf Temsirolimus-Gabe in vivo in Endometriumkarzinomen (mit häufig mutiertem PTEN) und in Mantelzellymphomen (beruht auf einer Überexpression des mTOR-Targets Cyclin D) beobachtet (Witzig et al. 2005, Favre et al. 2006).

Neben einer direkten Wirkung auf die Tumorzelle kann eine krebshemmende Wirkung durch mTOR-Inhibitoren auch auf einer antiangiogenen Aktivität beruhen. So wird die Translation des Hypoxie-induzierbaren Faktors HIF (z.B. im Nierenzellkarzinom stark überexprimiert) von mTOR aktiviert (Cho et al. 2007). HIF führt zur verstärkten Transkription multipler proangiogenetischer Moleküle wie VEGF, VEGFR, bFGF, PDGF und anderen. Dies kann sowohl als parakriner als auch als autokriner Prozess die Gefäßneubildung im Tumor ankurbeln. Folglich führt eine mTOR-Blockade zur verminderten Tumorangiogenese und dadurch zur schlechten Versorgung des malignen Gewebes mit Nährstoffen und Sauerstoff (Brown & Wilson 2004). Dies könnte eine weitere Erklärung für die nachweisbare In-vivo-Aktivität von Temsirolimus besonders gegen das Nierenzellkarzinom sein (Patel et al. 2006).

Neue Perspektiven ergeben sich auch durch die Kombination von Temsirolimus mit Zytostatika oder anderen „Targeted Drugs“. Es muss allerdings gesagt werden, dass in diesem Bereich erst In-vitro- und Xenograft-Studien vorliegen, die noch in klinischen Studien bestätigt werden müssen. Jimeno et al. (2007) zeigten synergistische Effekte von Temsirolimus und EGFR-Inhibitoren in Plattenepithelkarzinom-Modellen. Auch in mehreren Melanom-Xenograften wurde die Wirkung der Chemotherapie (mit DTIC und Cisplatin) durch Temsiroli-

mus verstärkt (Thallinger et al. 2007a; Thallinger et al. 2007b). Ähnliche Beobachtungen bei zumindest einigen der getesteten Modelle wurden auch im Pankreaskarzinom (mit Gemcitabine, Ito et al. 2006), primitiven neuroektodermalen Tumoren/Medulloblastom (mit Cisplatin und Camptothecin, Geoerger et al. 2001) und multiplem Myelom (mit Dexamethason, Yan et al. 2006) und Brustkrebs (mit Antiöstrogenen, Chollet et al. 2006, Sadler et al. 2006) gemacht. Hier öffnet sich also ein weites Feld zur Evaluation weiterer Substanzkombinationen.

### 3. Pharmakokinetik

Mechanistisch haben Temsirolimus und der Hauptmetabolit Rapamycin die identische Wirkung auf das Target mTOR. Basierend auf den positiven präklinischen Daten wurde die klinische Testung von Temsirolimus in Angriff genommen, wobei vor allem zwei Schemata verwendet wurden:

- 1) intravenös einmal wöchentlich als 30-Minuten-Infusion oder
- 2) intravenös täglich über fünf Tage, alle zwei Wochen (5qd-Setting).

Mehrere Phase-I/II-Studien untersuchten die pharmakokinetischen Eigenschaften von Temsirolimus im wöchentlichen i.v. Setting. In einer Dosiseskaltionsstudie wurden Dosierungen von 7,5 bis 220mg/m<sup>2</sup> Temsirolimus getestet (Raymond et al. 2004). Die pharmakokinetischen Daten für Temsirolimus aus dieser Arbeit wurden von mehreren weiteren Studien bestätigt (Atkins et al. 2004; Chang et al. 2004; Boni et al. 2005; Chan et al. 2005; Galanis et al. 2005). In Tabelle 1 sind repräsentativ die wichtigsten Daten aus der Arbeit von Atkins (Atkins et al. 2004) gezeigt. Temsirolimus zeigte bis zur höchsten Dosis keine Immunsuppression und reversible, behandelbare Nebenwirkungen.

Pharmakokinetische Daten bei einmal wöchentlicher i.v. Gabe, 25mg

Tab. 1

Parameter	Temsirolimus (SD)	Sirolimus (SD)
C <sub>max</sub>	595ng/ml (102)	65,9ng/ml (35)
t <sub>max</sub>	0,51 Std. (0,01)	1,02 Std. (0,03)
t <sub>1/2</sub>	12,9 Std. (1,09)	48,8 Std. (7,9)
AUC	1.58ng x Std./ml (270)	3.81ng x Std./ml (2.220)
Clearance	16,1l/Std. (2,5)	-
Vdss	232l (36)	-

SD=Standardabweichung, C<sub>max</sub>=maximale Blutkonzentration, t<sub>max</sub>=Zeitpunkt, zu dem die maximale Blutkonzentration erreicht wird, t<sub>1/2</sub>=Halbwertszeit, AUC=Fläche unter der Konzentration/Zeitkurve, Vdss=Verteilungsvolumen im steady state, Std.=Stunde

Quelle: Atkins et al. 2004

In mehreren Studien zeigte sich keine klare Korrelation zwischen Dosis und Ansprechen bzw. Nebenwirkungen, was darauf hinweist, dass Temsirolimus mTOR oft schon bei relativ niedriger Dosierung effektiv hemmt (Raymond et al. 2004). Eine Dosierung auf Körperoberfläche bezogen zeigte keinen Vorteil. Daher wurden die meisten Studien mit einem „Flat Dose“-Ansatz durchgeführt, und die empfohlene Dosis beträgt 25mg einmal pro Woche in einer 30- bis 60-minütigen Infusion. Diese Dosierung ist sicher, und die fallweise auftretenden Nebenwirkungen sind bei Kenntnis der zu erwartenden Symptome/Befunde gut beherrschbar.

**Absorption:** Bei Verabreichung einer Einzeldosis von 25mg i.v. lag die mittlere C<sub>max</sub> im Blut von Krebspatienten bei 595ng/ml und die AUC im Mittelwert bei 1.58ng x Std./ml. Somit waren die Plasmakonzentrationen in jenem Bereich, der Tumorzellwachstum

in vitro und im Xenograft inhibiert. Die höchsten Plasmakonzentrationen waren am Ende der Infusion verfügbar. Die maximale Konzentration und AUC stiegen subproportional zur Dosis an.

**Verteilung:** Das Verteilungsvolumen im Steady State ( $V_{dss}$ ) war hoch und stieg mit der Dosis weiter an, was auf eine intensive Verteilung in periphere Gewebe spricht. Sowohl Temsirolimus als auch Rapamycin reichern stark in festen Blutbestandteilen an.

**Metabolisierung/Wechselwirkung:** Temsirolimus wird effizient metabolisiert, wobei Rapamycin den wirksamen Hauptmetaboliten darstellt. Mechanistisch haben Temsirolimus und Rapamycin die identische Wirkung auf das Target mTOR. Eine neuere Untersuchung belegt eine komplexe Metabolisierung von Temsirolimus (Cai et al. 2007), wobei andere Metaboliten bei unter zehn Prozent liegen. Die AUC-Ratio Temsirolimus/Rapamycin liegt bei 2,8 zu 5,3 und zeigt eine erhöhte Exposition zum Metaboliten über den gesamten Verlauf der Behandlung. Hauptenzym der Metabolisierung von beiden Substanzen ist das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP3A4. Da dieses Enzym an der Biotransformation vieler Arzneimittel beteiligt ist, muss eine Wechselwirkung mit Temsirolimus in Betracht gezogen werden. Daher sollte die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Atazanavir, Indinavir, Nefazodone, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Voriconazol) sowie der Konsum von Grapefruit-saft vermieden werden.

Auch die Gabe von CYP3A4-Aktivatoren beeinflusst die Bioverfügbarkeit von Temsirolimus bzw. Rapamycin. So wurde gezeigt, dass eine gleichzeitige Gabe von Antispasmodika (Enzyme-Inducing AntiConvulsants, EIACs) in Glioblastompatienten die Peakkonzentration von Temsirolimus bis zu 75 Prozent, die AUC des Hauptmetaboliten Rapamycin bis zu 50 Prozent reduziert (Galanis et al. 2005). Auch durch die Gabe von Antiepileptika (EIAEDs) reduziert sich die AUC für Rapamycin 1,6-fach (Chang et al. 2004). Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Aktivatoren wie z.B. Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampin, Rifabutin, Rifampacin und Pheno-barbital vermieden oder, wenn unbedingt notwendig, eine Dosisanpassung auf 50mg überlegt werden.

**Elimination:** Die Elimination erfolgt hauptsächlich über Fäzes. Nach einer Gabe von 25mg Temsirolimus in Krebspatienten lag die mittlere systemische Clearance bei 16,1l/Stunde und stieg dosisabhängig an. Die mittlere Halbwertszeit von Temsirolimus lag bei rund 13, für Sirolimus bei 40 bis 57 Stunden.

Zur Arbeit von Atkins et al. (2004) wurde eine populationspharmakokinetische Substudie von Wyeth publiziert (Boni et al. 2005), die ein umfangreiches pharmakokinetisches Modell zur Prädiktion der Temsirolimus- und Sirolimus-Konzentrationen entwickelt. Übereinstimmend mit einer weiteren Phase-II-Studie bei Brustkrebspatienten (Chan et al. 2005) waren bei Temsirolimus das Körpervolumen, beim Metaboliten der Hämatokrit (Sirolimus bindet mit hoher Präferenz an rote Blutkörperchen) signifikante Kovariaten. Auch zeigte die Studie von Boni et al. (2005), dass vor allem die kumulative AUC von Temsirolimus mit vielen Nebenwirkungen korreliert.

**Spezielle Patientengruppen:** Weder Alter noch Geschlecht zeigten einen Einfluss auf die Temsirolimus-Exposition. Allerdings liegen noch keine ausreichenden Wirkdaten für ältere und pädiatrische Patienten vor. In der Schwangerschaft darf Temsirolimus wegen der im Tierversuch nachgewiesenen embryonal-fetalen und intrauterinen Toxizitäten bzw. Schädigungen nicht angewendet werden.

#### 4. Pharmakodynamik

Die pharmakodynamischen Effekte von Temsirolimus wurden in mehreren Studien untersucht, wobei bisher noch keine eindeutige Einigung auf einen Surrogatmarker besteht. Im wöchentlichen Schema wurde von Peralba et al. (2003) der Einfluss auf die Phosphorylierung von S6K1 in peripheren Lymphozyten gemessen. Es zeigte sich eine dosisunabhängige (25, 75, 250mg Temsirolimus) Hemmung bei acht von neun Patienten sowie eine signifikante Assoziation mit der Wirkdauer der Therapie. Parallel dazu durchgeführte Tierexperimente belegten eine übereinstimmende S6K1-Phosphorylierungshemmung in Lymphozyten und dem Tumorgewebe. Dazu passend war aus mehreren Parametern nur der S6K1-Phosphorylierungsgrad prädiktiv für das Temsirolimus-Ansprechen von Glioblastompatienten (Galanis et al. 2005). Im Gegensatz dazu konnten Witzig et al. im Mantelzellymphom zwar eine verminderte Phosphorylierung von S6K1 und dem Downstream-Target S6 feststellen, aber keine Korrelation mit dem Therapieerfolg (Witzig et al. 2005). Ebenso korrelierte in der Glioblastomstudie von Galanis et al. die Reduktion von pS6K nicht mit dem klinischen Ansprechen. Dies stimmt mit Daten von Neshat et al. in Prostatakarzinom-Xenograften überein, die eine generelle Hemmung der S6-Phosphorylierung durch Temsirolimus ohne prädiktive Qualität für das Ansprechen beschreiben (Neshat et al. 2001).

Zur Auffindung von Biomarkern wurde in der Studie von Boni et al. (2005) mittels Arrayanalysen nach Genen gesucht, deren Expressionsänderungen während einer Temsirolimus-Therapie mit der kumulativen AUC von Temsirolimus korreliert. Tatsächlich wurden 18 mRNAs identifiziert, wobei deren Qualität als prädiktiver Marker erst genauer analysiert werden muss.

#### 5. Wirksamkeit

##### 5.1. Nierenzellkarzinom

**Rationale.** Beim Nierenzellkarzinom besteht zumeist (klar-zelliges Karzinom) eine Deletion oder Mutation des VHL-Tumorsuppressorgens, weswegen der HIF- $\alpha$  nicht im Proteasom abgebaut wird, sondern mit HIF- $\beta$  dimerisiert, in den Zellkern transloziert und dort zu einer gesteigerten Transkription wachstumsfördernder Gene führt (Furge et al. 2007). Eine medikamentöse Blockade eines oder mehrerer involvierter Signalwege mit dem Ergebnis, dass Tumorwachstum effizient unterbunden werden kann, wurde bereits bei der klinischen Anwendung von zwei Multikinaseinhibitoren demonstriert, die in der Folge zur Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassen wurden. Es ist somit naheliegend, diesen Ansatz einer Blockade von Signaltransduktionskaskaden als sinnvollen Therapieansatz weiterzuverfolgen. mTOR ist ein Schlüsselenzym für einen der drei wichtigsten intrazellulären Signalwege (Pi3K/AKT). Eine medikamentöse Inhibition dieses Enzyms blockiert damit die intrazelluläre Signalweiterleitung. Bei Entstehung und Progression eines Nierenzellkarzinoms ist ein weiteres Gen von besonderer Bedeutung: Vielfach liegt eine reduzierte Expression des PTEN-Suppressorgens vor (Shin et al. 2003). Die verminderte PTEN-Expression führt ebenfalls zu einer gesteigerten Aktivierung des AKT-Signalwegs (Hara et al. 2005) und wird zudem mit gesteigerter Aggressivität der Erkrankung und kürzerem Überleben in Verbindung gebracht. Aus diesen Überlegungen erscheint eine zielgerichtete Therapie mit einem mTOR-Inhibitor bei dieser Erkrankung besonders interessant.

**Phase-I-Studien bei Dosierungen von 5 bis 25mg in Kombination mit IFN- $\alpha$ .** Nachdem zuvor in einem Nierenzellkarzinom-Xenograft-Modell ein synergistischer Effekt von Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) und Temsirolimus festgestellt werden konnte, wurde

die Wirksamkeit von Temsirolimus klinisch ebenfalls in Kombination mit IFN- $\alpha$  untersucht. Die ersten Ergebnisse dieser Phase-I-Studie wurden bei ASCO 2003 von Dutcher und Kollegen (Abstract 854) präsentiert. Bei 20 Patienten mit intensiver Vorbehandlung wurde IFN- $\alpha$  in einer Dosierung von sechs „Million International Units“ (MIU) dreimal wöchentlich, Temsirolimus in Dosierungen von 5, 10, 15, und 25mg einmal wöchentlich verabreicht. Zwei von 20 Patienten erzielten eine Partialremission, weitere fünf Patienten erreichten eine Krankheitsstabilisierung; dementsprechend war bei 35 Prozent ein klinischer Benefit zu erkennen. Ein Update dieser Resultate wurde am ASCO 2004 von Smith und Kollegen (Abstract 4513) vorgestellt. Zu diesem Zeitpunkt waren bereits 55 Patienten hinsichtlich Tumoransprechen auswertbar: 13 Prozent zeigten eine objektive Remission, weitere 71 Prozent eine Stabilisierung, was einem klinischen Benefit von 84 Prozent entspricht.

Bei einer weiteren Phase-I-Studie (Raymond et al. 2004) mit insgesamt 24 Patienten verschiedenster Tumorentitäten konnte bei drei von sechs Nierenzellkarzinompatienten eine partielle Remission beobachtet werden. Sie hatten Temsirolimus in einer Dosierung von 15mg/m<sup>2</sup> und 45mg/m<sup>2</sup> erhalten (in dieser Untersuchung wurden Dosierungen von 7,5 bis 220mg/m<sup>2</sup> verabreicht).

**Phase-II-Studie bei Dosierungen von 25 bis 250mg als Monotherapie.** Die erste größere Studie zur Wirksamkeit von Temsirolimus beim metastasierten Nierenzellkarzinom wurde von Atkins und Kollegen bei 111 Patienten mit systemischer und lokaler Vorbehandlung (Zytokine, Chemotherapie, Kombinationen, Nephrektomie, Strahlentherapie) durchgeführt (Atkins et al. 2004). Nur neun Prozent der Patienten waren nicht systemisch vortherapiert, und der Großteil (65%) hatte einen Performance-Status ECOG 1. Es erfolgte eine Randomisierung in drei verschiedene Dosisstufen (25, 75 oder 250mg absolut). Eine objektive Tumorremission konnte bei sieben Prozent der Patienten beobachtet werden. 50 Prozent hatten eine 24 Wochen oder länger andauernde Remission und/oder Stabilisierung; die mediane Zeit bis zur Progression betrug beinahe sechs Monate, das mediane Überleben 15 Monate. Hinsichtlich Ansprechraten und medianem Überleben ergab sich kein Unterschied innerhalb der drei Dosisstufen. Das mediane Überleben war auch in Bezug auf die jeweilige Risikogruppe vergleichbar.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie wurde eine wöchentliche Dosis von 25mg (absolut) als Richtlinie für künftige Phase-III-Studien empfohlen. Wenngleich es sich um den Vergleich mit einer historischen Gruppe von Patienten, die IFN- $\alpha$  als Erstlinientherapie erhielt, handelt (Motzer et al. 2002), ist folgende Beobachtung von besonderem Interesse: Das mediane Überleben von Temsirolimus-Patienten aus der intermediären und ungünstigen Prognosegruppe (nach Motzer) war mehr als eineinhalbmal länger als das der IFN-Erstlinientherapiepatienten gleicher Prognosegruppen. Diese Überlegenheit war in der Gruppe der Patienten mit guten Prognosefaktoren nicht gegeben. Daraus kann – unter Einbeziehung der Ein-

schränkung einer zu geringen Patientenzahl mit guter Prognose und Temsirolimus-Therapie – die Hypothese aufgestellt werden, dass die mTOR-Hemmung besonders bei Patienten mit schlechten Prognosekriterien einen Benefit ermöglicht. Man könnte schlussfolgern, dass ein Zusammenhang zwischen AKT/und mTOR-Aktivierung und Aggressivität der Erkrankung besteht.

**Phase-III-Studie bei einer Dosierung von 25mg als Monotherapie oder 15mg in Kombination mit IFN- $\alpha$  im Vergleich zu IFN- $\alpha$  allein.** Aufgrund der Ergebnisse aus Phase-I- und -II-Studien zu Temsirolimus beim metastasierten Nierenzellkarzinom wurde schließlich eine randomisierte Phase-III-Studie mit Temsirolimus im Vergleich zu Temsirolimus plus IFN- $\alpha$  oder IFN- $\alpha$  allein bei systemisch unbehandelten Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom und schlechten Prognosefaktoren initiiert (Hudes et al. 2007). Die Patienten mussten zumindest drei der folgenden sechs Prognosefaktoren aufweisen, um die Kriterien für eine schlechte Gesamtprognose zu erfüllen:

- Lactatdehydrogenase (LDH) über das Eineinhalbfache des oberen Normwerts erhöht
- Hämoglobin unter dem niedrigsten Normbereich
- Korrigiertes Kalzium über 10mg/dl (bzw. über 2,5mmol/l)
- Zeit von Diagnose des Primärtumors bis Randomisierung von weniger als einem Jahr
- Karnofsky-Performance-Status 60 oder 70
- Mehr als eine Metastasenlokalisierung

Stratifizierungskriterien waren Herkunftsland und Nephrektomie. Die Patienten wurden in eine der drei Behandlungsgruppen randomisiert. In der Interferon-Gruppe wurde eine Startdosis von drei MIU subkutan dreimal wöchentlich in der ersten Woche verabreicht, in der Folge wurde auf neun und 18 MIU aufdosiert. Im Falle einer Intoleranz der erreichten Dosis wurde auf drei, 4,5 oder sechs MIU reduziert. Patienten in der Temsirolimus-Gruppe erhielten wöchentlich 25mg Temsirolimus (absolut) als 30-Minuten-Kurzinfusion mit einer Prämedikation auf Antihistaminbasis. Patienten der Temsirolimus-Interferon-Kombinationsgruppe erhielten Temsirolimus in einer Dosierung von 15mg, in Kombination mit IFN- $\alpha$  (drei MIU in der ersten Woche, danach sechs MIU). Die Behandlung wurde bis zur Progression der Grunderkrankung, symptomatischer Verschlechterung oder dem Auftreten von nicht tolerablen Nebenwirkungen durchgeführt. Im Falle einer Grad-3- oder -4-Toxizität wurde die Behandlung pausiert, bis die Toxizität vollständig, zumindest aber bis auf Grad 2 zurückgebildet war.

Primärer Endpunkt der Studie war die Erfassung von Unterschieden im Gesamtüberleben der einzelnen Patientengruppen. Die Patientenzahl wurde so konzipiert, dass eine 40-prozentige Verbesserung des Überlebens durch einen der Temsirolimus-Arme erkennbar ist. Sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben, die objektive Ansprechraten (erfasst nach RECIST-Kriterien) und die Rate an Patienten mit klinischem Benefit (Partialremission oder Stabilisierung für eine Dauer von zumindest 24 Wochen).

Metastasiertes Nierenzellkarzinom: Wirksamkeit von Temsirolimus vs. IFN- $\alpha$

Tab. 2

Parameter	Temsirolimus, n=209	IFN- $\alpha$ , n=207	p-Wert	Hazard Ratio
Gesamtüberleben, Median (95% CI)	10,9 Mo. (8,6–12,7)	7,3 Mo. (6,1–8,8)	0,0078	0,73 (0,58–0,92)
Progressionsfreies Überleben, Median (95% CI)	5,5 Mo. (3,9–7)	3,1 Mo. (2,2–3,8)	0,0001	0,66 (0,53–0,81)
Gesamtansprechraten (95% CI)	8,6% (4,8–12,4)	4,8% (1,9–7,8)	0,1232	–

n=Anzahl der Patienten, Mo.=Monate

Quelle: Hudes et al. 2007

Zwischen Juli 2003 und April 2005 wurden insgesamt 626 Patienten in die Studie aufgenommen. Davon wurden 207 Patienten in den Interferon-Monotherapie-Arm und 210 in den Temozolomid-Monotherapie-Arm und 210 in den Kombinationsarm randomisiert (Tabelle 2). Insgesamt 45 Patienten konnten in die Endauswertung nicht miteinbezogen werden, weitere zehn erhielten nach Randomisierung keine Therapie. Die drei Patientengruppen waren hinsichtlich Alter, Geschlecht, Performancestatus gut ausbalanciert. 80 Prozent der Patienten aus jeder Gruppe hatten einen Performancestatus von 60 oder 70. Eine Klarzellhistologie war bei 80 Prozent der Patienten vorzufinden. 94 Prozent der Patienten hatten drei oder mehr Faktoren für eine ungünstige Prognose.

Das mediane Überleben (Abbildung 3) in der Temozolomid-Monotherapie-Gruppe war mit 10,9 Monaten signifikant besser als unter Interferon allein (7,3 Monate) oder Temozolomid/Interferon (8,4 Monate). Die Hazard Ratio für die Temozolomid-Monotherapie im Vergleich zur Interferon-Monotherapie wurde mit 0,73 (95% CI 0,58–0,92, p=0,0078) angegeben, die Hazard

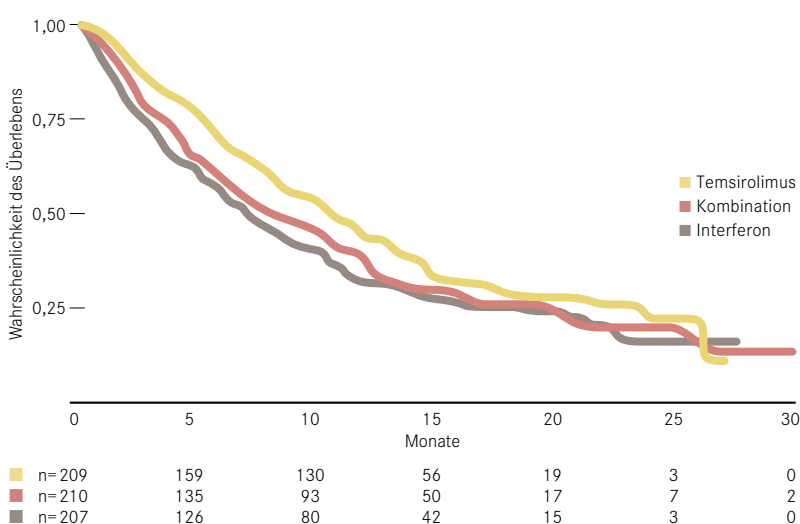
Ratio für Temozolomid plus IFN- $\alpha$  im Vergleich zu IFN- $\alpha$ -Monotherapie war 0,96 (95% CI 0,76–1,20, p=0,70). Der günstige Effekt von Temozolomid auf das Überleben war in besonderem Maße bei Patienten unter 65 Jahren (p=0,02) und bei jenen mit erhöhter LDH (p=0,008) zu verzeichnen.

Das progressionsfreie Überleben (Abbildung 4) war für Patienten des Temozolomid-Monotherapie-Arms signifikant besser als für jene mit Interferon-Therapie (5,5 vs. 3,1; Kombinationsarm 4,7 Monate). Wenngleich sich beim objektiven Ansprechen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zeigte (4,8% Interferon; 8,6% Temozolomid; 8,1% Kombination), war die Zahl an Patienten mit Stabilisierung für mindestens sechs Monate oder Remission sowohl in der Temozolomid-Gruppe (32,1%, p<0,001) als auch in der Kombinationsgruppe (28,1%, p=0,002) deutlich höher als in der Interferon-Monotherapie-Gruppe (15,5%).

Das vergleichsweise schlechtere Abschneiden der Kombinationsgruppe wird damit erklärt, dass hier die meisten Grad-3/4-Nebenwirkungen vorzufinden waren, was in einer häufigen Therapieverschiebung und/oder Dosisreduktion von Temozolomid resultierte. Dadurch war die Dosisintensität von Temozolomid deutlich geringer als jene im Temozolomid-Monotherapie-Arm.

Metastasiertes Nierenzellkarzinom: Gesamtüberleben

Abb. 3

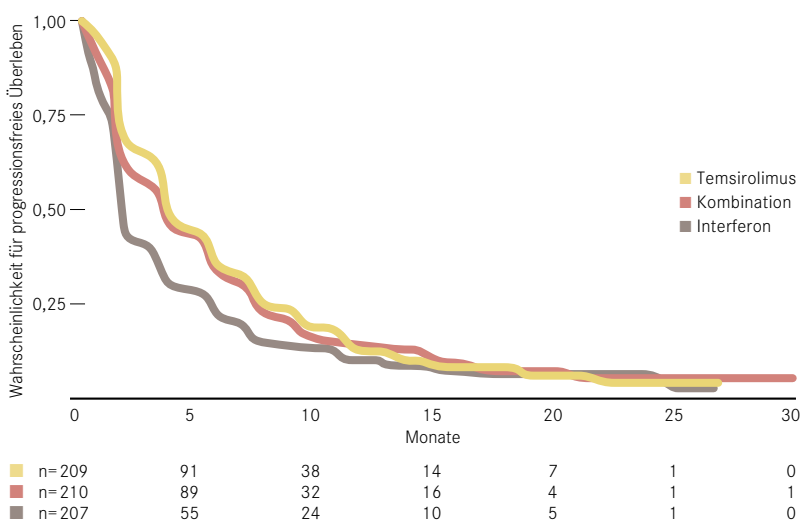


Quelle: nach Hudes et al. 2007

**Temozolomid-Kombinationstherapie.** Die Wirksamkeit einer Kombination aus Bevacizumab und Temozolomid bei Patienten mit Nierenzellkarzinom im Stadium IV wurde in einer sehr kleinen klinischen Phase-I/II-Studie (n=12) überprüft (*Merchan et al. 2007*). Beide Substanzen wurden in voller Dosierung (Bevacizumab 10mg/kg alle zwei Wochen, Temozolomid 25mg einmal wöchentlich) angewendet. Die Rate an Patienten mit objektiver Remission war – wenngleich man relativieren muss, dass es sich um eine sehr kleine Studienpopulation mit nur zwölf Patienten handelt – mit 58 Prozent (sieben von zwölf Patienten) beeindruckend hoch, weitere drei Patienten erreichten eine Stabilisierung.

Metastasiertes Nierenzellkarzinom: progressionsfreies Überleben

Abb. 4



Quelle: nach Hudes et al. 2007

**Nicht-klarzelliges Nierenzellkarzinom.** Bei ASCO 2007 wurde eine Subgruppenanalyse aus der Phase-III-Studie von Hudes et al. präsentiert (*Dutcher et al. 2007*). Geklärt werden sollte die Frage, wie Patienten mit nicht-klarzelligen Karzinomen und Temozolomid-Therapie im Vergleich zur gleichen Population mit IFN- $\alpha$  abschneiden. Der Vorteil im progressionsfreien und Gesamtüberleben für Temozolomid-Patienten im Vergleich zu IFN-Patienten war bei Patienten mit nicht-klarzelligen Karzinomen noch deutlicher als bei klarzelligen Karzinomen. Bei 37 Patienten mit anderem histologischem Subtyp betrug das progressionsfreie Überleben unter Temozolomid sieben Monate, im Vergleich dazu nur 1,8 Monate im IFN- $\alpha$ -Arm.

## 5.2. Neuroendokrines Karzinom

In einer Phase-II-Studie wurde die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Temozolomid bei 37 Patienten mit fortgeschrittenem neuroendokrinen Karzinom untersucht (*Duran*

et al. 2006). Temsirolimus wurde in einer Dosierung von 25mg einmal wöchentlich verabreicht. Die Ansprechrate war mit 5,6 Prozent eher bescheiden (95% CI 0,6-18,7), die mediane Zeit bis zur Progression lag bei sechs Monaten, das 1-Jahres-Überleben bei 71,5 Prozent. Die Ergebnisse wurden so eingestuft, dass eine Temsirolimus-Monotherapie zur weiteren Prüfung bei diesem Tumor nicht sinnvoll wäre. Interessant ist jedoch die Beobachtung, dass Patienten mit höheren Baseline-Werten an phosphoryliertem mTOR im Tumor ein signifikant besseres Ansprechen als jene ohne diese Merkmale hatten. Damit sollte, unter entsprechender Erfassung dieser und anderer prädiktiver Faktoren, der Stellenwert von Temsirolimus – vor allem als Kombinationspartner – bei dieser Erkrankung in einem selektionierten Patientengut reevaluiert werden.

### 5.3. Melanom

In einer Phase-II-Studie bei 33 vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Melanom wurden Verträglichkeit und Wirksamkeit von Temsirolimus bei einer wöchentlichen Dosis von 250mg untersucht (Margolin et al. 2005). Die häufigsten Toxizitäten fanden sich im Bereich der Schleimhäute sowie in Form einer – medikamentös gut beherrschbaren – Hyperlipidämie. Lediglich ein Patient hatte eine kurz andauernde Partialremission (zwei Monate). Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression betrug nur 2,5 Monate, das mediane Überleben fünf Monate. Aufgrund dieser Daten wurde Temsirolimus als Monotherapie in dieser Dosierung bei diesem Patientengut nicht für weitere klinische Untersuchungen empfohlen.

Interessant sind dennoch die ersten Ergebnisse von Temsirolimus-Chemotherapie-Kombinationen in Melanom-Xenograft-Modellen. So zeigte die Kombination von Temsirolimus und DTIC bei zwei von drei getesteten Melanom-Zelllinien (Mel-JUSO und 607B) einen deutlichen Synergismus (Thallinger et al. 2007). Auch die Kombination mit Cisplatin und Temsirolimus weist im Xenograft-Modell einen starken synergistischen Effekt mit Temsirolimus auf (518A2, Mel-JUSO, 607B, Thallinger et al. 2007).

### 5.4. Mammakarzinom

**Rationale.** Bereits 2001 wurde von Yu und Kollegen in einem kombinierten In-vitro/In-vivo-Experiment beobachtet, dass die meisten Brustkrebs-Zelllinien mit Östrogenabhängigkeit und HER2/neu-Expression auf eine In-vitro-mTOR-Inhibition empfindlich sind, ebenso Zellen mit PTEN-Verlust. Keine Wachstumsinhibition fand sich bei Zellen mit Östrogenunempfindlichkeit, fehlender HER2/neu-Expression oder wild-type PTEN. Die gleichen viel versprechenden Ergebnisse lieferte ein angeschlossenes Xenograft-Modell. Die Bedeutung von PTEN für die Empfindlichkeit von Substanzen wie Temsirolimus, die den Pi3K/AKT-Signalweg inhibieren, wurde auch in einer Arbeit von DeGraffenried demonstriert (DeGraffenried et al. 2004).

**Phase-II-Studie mit Temsirolimus als Monotherapie.** Verträglichkeit und Wirksamkeit einer intravenösen Temsirolimus-Therapie bei stark vorbehandelten Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom wurden in einer Studie von Chan und Kollegen untersucht (2005). 109 Patientinnen mit einem medianen Alter von 56 Jahren und Anthrazyklin- und Taxanvorbehandlung wurden in zwei Dosisgruppen randomisiert (75mg oder 250mg einmal wöchentlich). Die Rate an objektiven Remissionen in der 75mg-Dosis-Gruppe betrug 10,9 Prozent, weitere 3,6 Prozent erreichten eine Stabilisierung für 24 oder mehr Wochen. In der 250mg-Dosis-Gruppe erreichten 7,4 Prozent der Patientinnen eine objektive Remission, 5,6 Prozent eine Stabilisierung (Gesamtansprechrate 9,2%, klini-

scher Benefit 13,8%). Objektive Remissionen wurden sowohl bei viszeralen Metastasen als auch bei weichteildominierenden Metastasen beobachtet. In der Gruppe von Patientinnen mit maximal zwei Metastasenlokalisationen war das objektive Ansprechen dreimal häufiger als bei Patientinnen mit mehr als zwei Metastasenlokalisationen (13,6 vs. 4,1%). Die mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung wurde mit zwölf Wochen angegeben. Wenngleich die Autoren die Wirksamkeit einer Temsirolimus-Monotherapie bei stark vorbehandelten Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom als nicht überragend einstufen, wurde darauf hingewiesen, dass diese Substanz durch potenzielle Synergismen mit anderen Substanzen unter Umständen bei dieser Tumorentität interessant bleiben könnte.

Interessant in diesem Zusammenhang ist auch die Untersuchung, ob diverse Formen der Resistenz auf endokrine Therapie durch einen Signaltransduktionsinhibitor wie Temsirolimus aufgehoben werden könnten. Beim Mammakarzinom wurde eine Aktivierung des Pi3K/AKT-Signalwegs beschrieben. Dies kann durch ErbB-Tyrosinkinase-Signale, Insulin-like Growth-Factor-Signale und/oder PTEN-Verlust entstehen (Campbell et al. 2001). All diese können eine Resistenz auf endokrine Therapie hervorrufen. Substanzen wie Temsirolimus, die in der Lage sind, diesen Signalweg zu blockieren, könnten die Resistenz auf endokrine Therapie modulieren. Dies wird auch durch eine Arbeit von DeGraffenried und Kollegen bestätigt: Die Hemmung von mTOR konnte in diesen Experimenten ein Sensitizing von Tamoxifen-resistenten Brustkrebszellen hervorrufen (DeGraffenried et al. 2004). Auch der Östrogenrezeptor- $\alpha$ -Antagonist ERA-923 zeigt in einem präklinischen Modell exzellenten Synergismus mit Temsirolimus (Sadler et al. 2006).

**Temsirolimus in Kombination mit endokriner Therapie.** In einer randomisierten Phase-II-Studie wurde der Synergismus einer endokrinen Therapie mit Temsirolimus klinisch überprüft (Carpenter et al. 2005). Zweiundneunzig postmenopausale Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom wurden in drei Arme randomisiert: (1) Letrozol alleine, (2) Letrozol in Kombination mit Temsirolimus täglich über zwei Wochen und (3) Letrozol in Kombination mit Temsirolimus täglich alle zwei Wochen. Die objektiven Remissionsraten der drei Gruppen waren vergleichbar (Arm 1: 2 CR, 10 PR, Arm 2: 9 PR, Arm 3: 1 CR und 8 PR). Der klinische Benefit (CR+PR+SD über acht Wochen) betrug 79 Prozent in Arm 1, 82 Prozent in Arm 2 und 83 Prozent in Arm 3. Das progressionsfreie Überleben nach einem Jahr wurde mit 48, 69 und 62 Prozent angegeben. Die Schlussfolgerung aufgrund dieser Ergebnisse war, dass die Kombination aus Letrozol und Temsirolimus (täglich über fünf Tage alle zwei Wochen) besser wirksam ist als Letrozol alleine, mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 13,2 versus 11,6 Monaten. Das erwartete progressionsfreie Überleben für den Zeitraum von 16 Monaten wurde mit 45 Prozent für den Temsirolimus-Arm und nur 27 Prozent für den Letrozol-Monotherapie-Arm angegeben.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde in einer Phase-III-Studie die Wirksamkeit einer Temsirolimus-Letrozol-Kombination einer alleinigen Letrozol-Therapie bei postmenopausalen Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom neuerlich gegenübergestellt (Chow et al. 2006). Temsirolimus wurde dabei in einer Dosierung von 30mg oral täglich für fünf Tage alle zwei Wochen verabreicht, Letrozol als 2,5mg-Tablette einmal täglich kontinuierlich. Zwischen Mai 2004 und März 2006 wurden 1.112 Patientinnen eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war die Erfassung einer 25-prozentige Verbesserung des medianen progressionsfreien Überlebens des Kombinationsarms

im Vergleich zum alleinigen Letrozol-Arm. Im Rahmen der 2. Interimsanalyse dieser Studie musste festgestellt werden, dass dieses Ergebnis sehr wahrscheinlich nicht erreichbar ist, weswegen die Studie an dieser Stelle abgebrochen wurde. Es fand sich zu diesem Zeitpunkt bei 1.112 untersuchten Patientinnen kein Unterschied im PFS zwischen den beiden Gruppen (Kombinationsarm: 8,8 Monate (7,4 bis 9,6 Monate versus Letrozol-Monotherapie: 8,9 Monate (6,9 bis 9,4 Monate,  $p=0,1803$ ). Auch im Bereich der Remissionsparameter fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (CR: 2% beide, PR: 25% beide, SD über 24 Wochen: 18 und 19%, klinischer Benefit: 45 und 46%). Die häufigsten Gründe für Dosisreduktionen waren Stomatitis, Mucositis und Thrombopenie.

Interessant ist jedoch die Subgruppenanalyse aus dieser Phase-III-Studie: Patientinnen bis 65 Jahre zeigten eine signifikante Verbesserung des PFS (Letrozol+Temsirolimus: neun Monate, Letrozol allein 5,6 Monate  $p=0,006$ ) sowie auch jene Patientinnen mit Chemotherapievorbehandlung (Letrozol+Temsirolimus 7,4 Monate, Letrozol allein: 4,4 Monate,  $p=0,001$ ).

Um den Stellenwert dieser Substanz beim Mammakarzinom endgültig zu definieren bleibt nun zu überprüfen, ob es eine spezifische Patientenpopulation gibt, die einen Benefit haben könnte, und ob – wie in vitro beobachtet – Temsirolimus tatsächlich eine Resensibilisierung auf endokrine Therapie nach sekundär erlangter Resistenz ermöglicht. Weiters wird man sich die Frage stellen müssen, ob ein eventueller Synergismus mit Chemotherapie oder anderen zielgerichteten Therapien wie etwa mit Trastuzumab vorliegen könnte.

### 5.5. Lymphome und multiples Myelom

Beim Mantelzellymphom liegt eine  $t(11;14)(q13;q32)$ -Translokation vor. Diese führt zu einer Überexpression von Cyclin D1 in den Tumorzellen. Die Cyclin-D1-Translation wird unter anderem von mTOR reguliert. Der Einsatz eines mTOR-Inhibitors wie Temsirolimus erscheint daher bei dieser Erkrankung besonders sinnvoll. Die Wirksamkeit einer Temsirolimus-Monotherapie bei Patienten mit relapsiertem Mantelzellymphom wurde in einer Phase-II-Studie von Witzig und Kollegen untersucht (2005). Insgesamt wurden 35 Patienten mit einem medianen Alter von 70 Jahren mit Temsirolimus in einer Dosierung von 250mg einmal wöchentlich behandelt. Die objektive Remissionsrate betrug 38 Prozent. Remissionen wurden in einem medianen Zeitraum von einem Monat (Bereich ein bis acht Monate) erreicht. Ein Patient erreichte eine komplette Remission. Bei 31 von 35 Patienten war eine Dosisreduktion im Therapieverlauf erforderlich. Die mediane Zeit bis zur Progression betrug 6,5 Monate (95% CI 2,9-nr). Die mediane Dauer des Ansprechens wurde mit 6,9 Monaten (95% CI 5,2–12,4) angegeben.

Beim multiplen Myelom liegen noch keine Daten zur Wirksamkeit beim Menschen vor. Präklinische Daten zeigen aber Ergebnisse, die zu einer gewissen Hoffnung Anlass geben. So konnte in einem Xenograft-Modell gezeigt werden, dass Temsirolimus das Wachstum von Myelomzellen drosselt, indem Proliferation und Neo-Angiogenese inhibiert und Apoptose induziert werden (Tu et al. 2000, Hideshima et al. 2001, Hsu et al. 2001). Da auch beim multiplen Myelom vielfach eine PTEN-Mutation mit konsekutiver AKT-Aktivierung vorliegt, reagieren PTEN-mutierte Myelomzellen in vitro und in Xenograft-Modellen besonders gut auf Temsirolimus (Shi et al. 2002, Frost et al. 2004). Nach neueren Erkenntnissen experimenteller Untersuchungen wird darauf hingewiesen, dass eher keine Kombination mit einem Apoptose-induzierenden Medikament erfolgen sollte, da mTOR-Inhibitoren bei Myelomzellen durch eine Serin-Phosphorylierung des Insulin-Rezeptor-Substrats-1 (IRS-1) die Signalübertragung von Insulin-like Growth Factor I (IGF-I)

aktivieren. Die IGF-I-induzierte AKT-Aktivierung ist aber eine wichtige antiapoptotische Kaskade. In vitro konnte demonstriert werden, dass mTOR-Inhibitoren (Rapamycin) die PS-341-induzierte Apoptose von Myelomzellen inhibieren (Shi et al. 2005). Insgesamt ist die Substanz beim Myelom sehr interessant. In einer rezenten Arbeit von Yan und Kollegen (2006) wurde gezeigt, dass mTOR-Inhibition unabhängig vom PTEN- oder p53-Status eine Sensibilisierung von Myelomzellen für Dexamethason hervorruft, was vor allem bei Rezidiven/Resistenzen enorm wichtig erscheint. Bei anderen hämatologischen Neoplasien ist die Wirksamkeit von Temsirolimus bislang noch weniger untersucht, allerdings wurde bereits demonstriert, dass bei der akuten myeloischen Leukämie Temsirolimus in vitro den AKT-Signalweg blockieren kann (Zeng et al. 2007).

### 5.6. Glioblastom

Glioblastome sind sehr häufig durch einen Verlust des PTEN-Gens bzw. der PTEN-Aktivität charakterisiert (Knobbe et al. 2002). Dies führt zu einer gesteigerten Aktivität des Pi3K/AKT-Signalwegs. Dieser Signalweg aktiviert mTOR, was zu einer gesteigerten Translation von Proteinen führt, die in die Zellzyklusprogression involviert sind. Das Vorliegen von PTEN-Veränderungen ist beim anaplastischen Astrozytom, anaplastischen Oligodendrogliom und Glioblastom mit einer besonders schlechten Prognose assoziiert (Sano et al. 1999, Sasaki et al. 2001, Smith et al. 2001). Eine zielgerichtete Therapie gegen diesen Signalweg kann in Zellzyklus-Arrest und Apoptose resultieren. Nachdem bei In-vitro-Experimenten Gliomzelllinien extrem sensitiv auf Temsirolimus reagierten, waren die Hoffnungen groß, bei diesem schwer behandelbaren Tumor ein effizientes Medikament gefunden zu haben.

In einer Phase-II-Studie von Chang und Kollegen (2005) wurden Effektivität und Verträglichkeit von Temsirolimus bei 43 Patienten mit Glioblastomrezidiv untersucht. Patienten unter antiepileptischer (P450-Enzym-induzierender) Therapie erhielten Temsirolimus in der relativ hohen Dosierung von 250mg wöchentlich, weil ein geänderter Temsirolimus-Metabolismus unter P450-Induktoren bekannt ist. Patienten ohne antiepileptische Therapie wurden zunächst in der gleichen Dosis anbehandelt, hier musste die Dosis aber wegen Nebenwirkungen auf 170mg reduziert werden. Ein Patient hatte über einen Zeitraum von sechs Monaten keine Progression, zwei Patienten erreichten eine Partialremission, weitere 20 eine Stabilisierung. Die mediane Zeit bis zur Progression betrug neun Wochen. Wenngleich die Autoren keine herausragende Wirkung in einer Temsirolimus-Monotherapie bei dieser Erkrankung sahen, wurden große Hoffnungen in eine Kombination mit anderen Substanzen gesetzt, da die Verträglichkeit als sehr zufriedenstellend eingestuft wurde.

In einer weiteren Phase-II-Studie von Galanis und Kollegen (2005) wurde die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Temsirolimus bei 65 Patienten mit rezidiviertem Glioblastom und nicht mehr als einer chemotherapeutischen Vorbehandlung untersucht. Temsirolimus wurde als wöchentliche Infusion in einer Dosierung von 250mg verabreicht. Dieses Patientengut erscheint besonders kritisch, da bei raumfordernden Erkrankungen des zentralen Nervensystems in der Regel häufig Antiepileptika erforderlich sind; diese haben aber wie schon erwähnt als Cytochrom-P450-Induktoren einen Wirkverlust von mTOR-Inhibitoren zur Folge. Bei 36 Prozent der Patienten konnte neuroradiologisch eine Verbesserung festgestellt (geringere T2-Signal-Abnormität, verminderte Gadolinium-Anreicherung) oder ein gleich bleibender oder reduzierter Steroidbedarf verzeichnet werden. Das progressionsfreie Überleben nach sechs Monaten lag bei 7,8 Prozent und das Gesamtüberleben bei 4,4 Monaten. Die mediane Zeit bis zur Progression betrug für alle

Patienten 2,3 Monate und war bei Respondern signifikant länger als bei Non-Respondern (5,4 vs. 1,9 Monate), was einen Einfluss der Therapie auf den Krankheitsverlauf demonstriert. Dies wird auch durch einen Zusammenhang zwischen radiologischem Ansprechen und p70s6-Kinase-Expression der Tumorproben ( $p=0,04$ ) untermauert. Interessant ist die Beobachtung, dass das Auftreten einer Grad-2-Hyperlipidämie in den ersten zwei Therapiezyklen mit einem höheren Ausmaß an radiologischem Ansprechen verbunden war (71 vs. 31%,  $p=0,04$ ). Wirksamkeit bei anderen ZNS-Tumoren sind weniger gut untersucht, beim Medulloblastom konnte bislang nur eine In-vitro-Aktivität gezeigt werden (Georger *et al.* 2001).

### 5.7. Weitere Tumore

**HNO-Tumore.** In einem präklinischen Modell von HNO-Tumoren (Nathan *et al.* 2007) wird darauf hingewiesen, dass bei Tumorresektionsrändern mit hoher eIF4E-Expression eine hohe Rezidivrate besteht, die durch adjuvanten Einsatz von Temsirolimus beträchtlich gesenkt werden kann. Im Setting adjuvanter Patienten nach Resektion eines HNO-Tumors ohne Vorliegen von Fernmetastasen könnte dieser Beobachtung hinsichtlich des rückfallfreien Intervalls künftig eine große Bedeutung zukommen. Im fortgeschrittenen Tumorstadium liegen bislang wenige Daten vor. In einer Phase-I-Studie von Hidalgo *et al.* (2006) erreichte ein Patient mit Nasopharynxkarzinom eine Stabilisierung für mindestens 24 Wochen bei einer Temsirolimus-Dosierung von 4,5mg/m<sup>2</sup>/Tag.

**Pankreaskarzinom.** In einem Pankreaskarzinom-Xenograft-Modell zeigt Temsirolimus eine beträchtliche Wirksamkeit, sowohl alleine als auch in Kombination mit Gemcitabine. Bei einer Kombination beider Substanzen fand sich ein signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zur Monotherapie. Dies ist umso erstaunlicher, da Temsirolimus in einem vorangehenden In-vitro-Modell keine synergistische Aktivität mit Gemcitabine gezeigt hatte (Ito *et al.* 2006).

**Bronchialkarzinom.** Beim kleinzelligen Bronchialkarzinom wurde in einem präklinischen Modell die Wirksamkeit von Temsirolimus bei Cisplatin-resistenten und Cisplatin-empfindlichen Zelllinien getestet. Sowohl bei resistenten als auch empfindlichen Zellen zeigt Temsirolimus einen antiproliferativen Effekt, nicht aber bei Pgp1- und MRP1-überexprimierenden Zelllinien. Temsirolimus kann die Wachstumsinhibition durch Cisplatin um das 2,5- bis Sechsfache steigern und den apoptotischen Effekt stimulieren (Wu *et al.* 2005). In der Phase-I-Studie von Hidalgo *et al.* (2006), bei der Temsirolimus an fünf aufeinanderfolgenden Wochentagen in einem zweiwöchigen Rhythmus verabreicht wurde, konnte bei einem 68-jährigen Patienten mit NSCLC (einer von neun) bei einer Temsirolimus-Dosierung von 7,8mg/m<sup>2</sup>/Tag eine Partialremission erreicht werden (Ersterfassung bereits 1,4 Monate nach Therapiebeginn). Dieses Tumoransprechen hielt 12,7 Monate, was bei dieser Erkrankung einen bedeutend langen Zeitraum darstellt.

**Prostatakarzinom.** Nach einem präklinischen Modell von Grunwald und Kollegen (2002) wird angenommen, dass Prostatakarzinomzellen durch eine Kombination mit einem mTOR-Inhibitor auf Doxorubicin sensibilisiert werden könnten. Ob eine synergistische Aktivität mit endokriner Therapie vorliegt, wie es etwa beim Mammakarzinom zu beobachten ist, ist hier noch nicht geklärt. Dieser Ansatz wäre besonders interessant, da das Prostatakarzinom mehr als jede andere Tumorerkrankung eine Domäne der endokrinen Therapie ist.

**Sarkome.** Rhabdomyosarkome zeigen im Xenograft-Modell eine Verlangsamung des Tumorwachstums (Gallicchio *et al.* 2003); bei Osteosarkomen konnte in einem murinen Modell demonstriert werden, dass Temsirolimus signifikant die Entwicklung von Lungenmetastasen inhibiert, weil der S6K1/4E-BP1-Signalweg blockiert ist, welcher für Metastasierung offenbar relevant ist (Wan *et al.* 2005). Diese Erkenntnisse lassen Temsirolimus vor allem für den adjuvanten Bereich nach orthopädisch-chirurgischer Intervention interessant erscheinen. In der Phase-I-Studie von Hidalgo *et al.* (2006) wurde bei einem von sieben Patienten mit Weichteilsarkom bei einer Tagesdosis von 2,16mg/m<sup>2</sup> eine Partialremission erreicht.

In einer Phase-II-Studie mit 50 Patienten mit diversen Weichteilsarkom-Typen konnte mit einer intravenösen Temsirolimus-Therapie (25mg pro Woche) lediglich bei einem Patienten mit Fibrosarkom eine Partialremission für die Dauer von 36 Wochen erreicht werden (Okuno *et al.* 2006). Die Ergebnisse wurden als zu bescheiden erachtet, um diese Substanz in dieser Tumorentität weiter zu untersuchen.

**Magenkrebs.** Ein Patient mit fortgeschrittenem Magenkrebs wurde in der Phase-I-Studie von Hidalgo *et al.* (2006) mit Temsirolimus in einer Dosierung von 24mg/m<sup>2</sup> pro Tag behandelt und erreichte dabei einen Krankheitsstillstand von zumindest 24 Wochen. Auch hier bestehen wegen der guten Verträglichkeit Hoffnungen auf weitere Erfolge in Kombination mit Chemotherapie.

### 5.8. Tuberöse Sklerose

Die tuberöse Sklerose tritt zumeist sporadisch durch Neumutation auf (70%) oder wird autosomal dominant vererbt. Mutationen der TSC1- und TSC2-Gene führen über Aktivierung des mTOR-Signalwegs zu Fehlbildungen und Tumoren des Gehirns, Hautveränderungen, Angiomyolipomen, Zysten, Fibromen und Myomen in anderen Organen. Die Prognose ist vor allem durch das Auftreten von Tumoren, ausgeprägter Epilepsie und starken kognitiven Beeinträchtigungen limitiert. In einer Arbeit von Lee und Kollegen (2006) konnte im Mausmodell demonstriert werden, dass die Kombination der Standardtherapie, IFN- $\gamma$  mit einem mTOR-Inhibitor effektiver das Wachstum der Tumore inhibiert und das Überleben verbessert als eine alleinige IFN- $\gamma$  Therapie.

**Nebenwirkungen der Temsirolimus-Monotherapie (in Prozent)** Tab. 3

	Gesamt	Temsirolimus		
		25mg	75mg	250mg
Makulopapulöses Exanthem	76	72	68	86
Mucositis	70	64	74	72
Asthenie	50	53	47	50
Nausea	43	36	37	56
Akne	35	28	37	39
Anorexie	34	33	29	39
Pruritus	33	25	26	47
Diarrhoe	32	33	21	42
Erbrechen	29	39	18	31
Anämie	29	28	26	33
Hypertriglyzeridämie	28	28	21	36
Thrombopenie	25	19	24	31
Nagelveränderungen	25	25	24	25
Geschmacksstörungen	24	25	21	25
Hyperglykämie	20	19	21	19

**Nebenwirkungen bei Nierenzellkarzinompatienten mit mehr als drei Kriterien für schlechte Prognose (in Prozent)** Tab. 4

	Temsirolimus		IFN-α	
	Grad 1-4	Grad 3/4	Grad 1-4	Grad 3/4
Asthenie	51	11	64	26
Hautausschlag	47	4	6	0
Anämie	45	20	42	22
Übelkeit	37	2	41	4
Anorexie	32	3	44	4
Schmerzen	28	5	16	2
Atemnot	28	9	24	6
Hyperlipidämie	27	3	14	1
Infektion	27	5	14	4
Diarrhoe	27	1	20	2
Periphere Ödeme	27	2	8	0
Hyperglykämie	26	11	11	2
Husten	26	1	14	0
Hypercholesterinämie	24	1	4	0
Fieber	24	1	50	4
Abdominelle Schmerzen	21	4	17	2
Stomatitis	20	1	4	0
Obstipation	20	0	18	1
Rückenschmerzen	20	3	14	4
Erbrechen	19	2	28	2
Gewichtsverlust	19	1	25	2
Kopfschmerzen	15	1	15	0
Kreatinin-Anstieg	14	3	10	1
Thrombopenie	14	1	8	0
Schüttelfrost	8	1	30	2
GOT-Erhöhung	8	1	14	4
Neutropenie	7	3	12	7

**6. Verträglichkeit**

Zur Verträglichkeit liegen Ergebnisse aus Phase-I-, -II- und -III-Studien vor. Da diese Untersuchungen mit unterschiedlichen Dosierungen durchgeführt wurden und diverse Tumore vorkommen – die jeweils für sich spezifische Nebenwirkungen fördern könnten –, werden diese Ergebnisse im Einzelnen angeführt. Ein Vergleich zu Placebo liegt nicht vor, daher sind manche Toxizitäten nicht eindeutig der Substanz, sondern vielfach auch der Erkrankung zuzuschreiben. Einige Nebenwirkungen scheinen jedoch eindeutig Temsirolimus-assoziiert.

**6.1. Toxizitäten bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom**

**Temsirolimus (5 bis 25mg) in Kombination mit IFN-α.** In einer Phase-I-Studie von Dutcher bzw. Smith und Kollegen (*ASCO 2003, ASCO 2004*) wurde bei 55 Nierenzellkarzinompatienten Temsirolimus in einer Dosierung von 5 bis 25mg in Kombination mit IFN-α (6 MIU dreimal wöchentlich) verabreicht. Die häufigsten Grad-3/4-Toxizitäten dieser Studie waren: Leukopenie (25%), Hyperlipidämie (15%), Asthenie (13%), Hyperglykämie (10%), GOT-Erhöhung (8%), Hautausschlag (6%), Thrombopenie (6%) und Anämie (6%). Basierend auf den beobachteten Toxizitäten wurde die maximal tolerierte Dosis (MTD) für eine Kombinationsstudie mit 6MIU Interferon und 15mg Temsirolimus definiert.

**Temsirolimus 25 bis 250mg.** In der Phase-II-Studie von Atkins und Kollegen (*2004*) wurde die Verträglichkeit von Temsirolimus in drei verschiedenen Dosisstufen als Monotherapie überprüft (Tabelle 3 gibt diese Daten wieder). Die häufigsten Grad-3/4-Toxizitäten waren Hyperglykämie (17%), Hypophosphatämie (13%), Anämie (9%) und Hypertriglyzeridämie (6%). Die Toxizität war primär nicht eindeutig erkennbar von der verabreichten Dosierung abhängig. In einer Analyse der Korrelation zwischen pharmakokinetischen Parametern mit Verträglichkeit und Wirksamkeit (*Boni et al. 2005*) zeigt sich jedoch, dass die AUC von Temsirolimus mit dem Grad von Thrombopenie (p=0,007), Pruritus (p=0,011) und Hyperlipidämie (p=0,04) korreliert.

**Temsirolimus 25mg vs. Temsirolimus 15mg plus IFN-α vs. IFN-α.** Die wichtigsten Erkenntnisse zur Verträglichkeit von Temsirolimus gehen aus der randomisierten Phase-III-Studie von Hudes et al. bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom hervor (Tabelle 4). Bei der Erfassung der Nebenwirkungen kann, nachdem es sich um ein prognostisch sehr schlechtes Patientengut handelt, nicht im Detail unterschieden werden, ob die auftretenden Symptome krankheits- oder therapieassoziiert sind. Da für eine so große Patientenzahl kein Vergleich zu Placebo vorliegt, wird der Vergleich zu IFN-α dargestellt.

Die häufigsten Nebenwirkungen (alle Grade) waren Schwäche, Hautausschlag, Anämie, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Schmerzen und Dyspnoe. Diese Nebenwirkungen sind mit einigen Ausnahmen wie Hautausschlag, Hyperglykämie, Dyspnoe usw. wahrscheinlich in erster Linie krankheitsassoziiert, zumindest aber nicht therapeutisch, da sie im Interferon-Monotherapie-Arm im gleichen oder höheren Ausmaß vorhanden waren.

Eher therapieassoziiert scheinen Hyperlipidämie, Infektion, Diarrhoe, Hyperglykämie, Husten und Stomatitis zu sein. Grad-3/4-Nebenwirkungen mit deutlichem Unterschied zu Interferon waren vor allem Asthenie (11%), Hautausschlag (4%), Dyspnoe (9%), Ödeme (2%), Hyperglykämie (11%) und Anstieg von Kreatinin (3%).

Der jeweilige Mechanismus der Temsirolimus-assoziierten Nebenwirkungen ist noch nicht im Detail erklärt. Die Häufigkeit an Hyperglykämien und Hypertriglyzeridämien hat wahrscheinlich ihre Ursache darin, dass mTOR eine wichtige Komponente des Insulin-Signalwegs ist. Auffallend ist eine generell geringe Grad-3/4-Toxizität, was bei diesem prognostisch sehr ungünstigen Patientengut mit prinzipiell geringerer Belastbarkeit besonders wichtig erscheint.

## 6.2. Toxizitäten bei anderen Tumorentitäten

**Wöchentliche Dosierungen von 7,5 bis 220mg/m<sup>2</sup>.** Bei einer weiteren Phase-I-Studie (Raymond et al. 2004), diesmal mit 24 Patienten verschiedenster Tumorentitäten (Nierenzellkarzinom n=6, Kolorektalkarzinom n=4, Sarkom n=3, Mesotheliom n=2, NSCLC n=2 und je ein Patient mit Nebennierenrinden-, Mamma-, Head and Neck/Plattenepithel-, Pankreas-, Prostata- und neuroendokrinem Karzinom, Melanom) wurden die Verträglichkeit sowie Pharmakokinetik von Temsirolimus in Dosisstufen von 7,5mg/m<sup>2</sup> bis 220mg/m<sup>2</sup> als wöchentliche i.v. Therapie untersucht. In dieser Studie betrafen die häufigsten Temsirolimus-assoziierten Nebenwirkungen die Haut und Schleimhäute.

Hauttoxizitäten wurden bei 75 Prozent der Patienten beobachtet (Grad 3/4 bei 4%). Tabelle 5 gibt die Art der beob-

achteten Hauttoxizitäten wieder. Schleimhautläsionen (74% gesamt, davon 4% Grad 3/4) traten in erster Linie in Form einer Stomatitis auf, vereinzelt mit aphtösen Läsionen innerhalb der Wangenschleimhaut und der Zunge. Weitere Toxizitäten umfassten Asthenie (44%, Grad 3/4 8%), Nausea (42%, nur Grad 1/2), Thrombopenie (29%, Grad 3/4 8%), Anorexie (21%, nur Grad 1/2), Diarrhoe (21%, Grad 3/4 4%), Übelkeit (21%, nur Grad 1/2), Hypercholesterinämie (Grad 3/4 21%), Hypertriglyzeridämie (21%, Grad 3/4 13%), periphere Ödeme (21%, nur Grad 1/2), Gewichtsverlust (21%, nur Grad 1/2) und Geschmacksveränderungen (21%, nur Grad 1/2). Unerwartet war das Auftreten einer reversiblen bipolaren Störung (Euphorie gefolgt von Melancholie) bei einem zuvor psychiatrisch unauffälligen Patienten bei einer Dosierung von 220mg/m<sup>2</sup>.

**Wöchentliche Dosierung von 250mg bei Patienten mit Glioblastom und antiepileptischer Komedikation.** In der Phase-II-Studie von Galanis und Kollegen (2005) war die häufigste Nebenwirkung Thrombopenie, gefolgt von Hypertriglyzeridämie, Hautausschlag, Hyperglykämie, Hypercholesterinämie, Stomatitis, Fatigue, GOT-Erhöhung und Neutropenie (zumeist Grad 1/2). Die häufigsten Grad-3/4-Toxizitäten waren Hypercholesterinämie (11%), Hypertriglyzeridämie (8%), Hyperglykämie (8%) und Thrombopenie (9%). Bei Patienten mit P450-induzierenden Antikonvulsiva waren die maximalen Plasmakonzentrationen und die AUC vermindert, aber immer noch innerhalb eines therapeutisch wirksamen Bereichs. Tabelle 6 gibt die Grade an Toxizitäten in Abhängigkeit einer begleitenden antiepileptischen Therapie wieder.

Hauttoxizität von Temsirolimus (in Prozent)

Tab. 5

Symptom	Gesamt	Mittlere Dosis 7,5-165mg/m <sup>2</sup>	Hochdosis 220mg/m <sup>2</sup>
Makulopapulöser Ausschlag	50	60	22
Nagelveränderungen	46	47	44
Trockenheit	38	33	44
Akne	38	47	22
Pruritus	29	27	33
Ekzeme	21	27	11
Herpes-simplex-Virusinfektion	21	27	11
Alopezie	21	13	33

Quelle: Raymond et al. 2004

Nebenwirkungen von Temsirolimus bei Patienten mit Glioblastom (nur maximale Toxizitätsgrade, in Prozent)

Tab. 6

Nebenwirkung	mit Anti-epileptika	ohne Anti-epileptika	Alle Patienten	p-Wert
Grad 3 hämatologisch	3	20	11	0,04
Grad 3 nicht hämatologisch	40	40	40	0,99
Grad-3-Ereignis (alle)	40	47	43	ns
Grad 4 hämatologisch	0	0	0	-
Grad 4 nicht hämatologisch	3	13	8	ns
Grad-4-Ereignis (alle)	3	13	8	ns
Grad-5-Ereignis (alle)	3	3	3	ns

Quelle: Galanis et al. 2005

**Wöchentliche Dosierung von 250mg bei Mantelzelllymphompatienten.** In einer Phase-II-Studie mit Temsirolimus in einer wöchentlichen Dosierung von 250mg bei 35 Patienten mit rezidiviertem Mantelzelllymphom trat bei 100 Prozent der Patienten eine Thrombopenie auf (Grad 3/4 65%), bei 91 Prozent eine Hyperglykämie (Grad 3/4 8,5%). 66 Prozent waren anämisch (Grad 3 25,7), 77 Prozent hatten eine Neutropenie (Grad 3/4 28,5%). Infektionen ohne Neutropenie waren bei 63 Prozent zu verzeichnen (Grad 3/4 17%), bei 77 Prozent fand sich eine Hypertriglyzeridämie (Grad 3 2,8%). Weitere Toxizitäten umfassten Mucositis bei 71 (Grad 3 5,7%), Fatigue bei 66 (Grad 3 8,5%), Hautausschlag bei 51 (Grad 3 8,5%), Übelkeit bei 49, Gewichtsverlust bei 46 (Grad 3 8,5%) und GOT-Erhöhung bei 43 Prozent der Patienten.

**Tag 1-5 Regime (q14), diverse Tumore.** In der rezent publizierten Phase-I-Studie von Hidalgo und Kollegen (2006) wurde die Verträglichkeit von Temsirolimus in einem völlig anderen Regime untersucht: 63 Patienten verschiedenster Tumorentitäten (Nierenzellkarzinom, n=16, Kolorektal-Karzinom n=10, NSCLC n=9, Weichteilsarkom n=7, Endometriumkarzinom n=3, Ovarialkarzinom n=2, Sarkom n=2 sowie Patienten mit anaplastischem Astrozytom, Zervixkarzinom, Ösophaguskarzinom, HNO-Tumore, hepatozelluläres Karzinom, Non-Hodgkin-Lymphom, Osteosarkom, Pankreaskarzinom, Plattenepithelkarzinom der Haut, Schilddrüsenkarzinom) wurden mit Temsirolimus-Dosierungen von 0,75-24mg/m<sup>2</sup> pro Tag über fünf Tage alle zwei Wochen behandelt. Bei diesem ausgedehnt vorbehandelten Patientengut war die MTD bei 15mg/m<sup>2</sup> pro Tag erreicht. Asthenie,

Mucositis, Übelkeit und Hautveränderungen waren die häufigsten Nebenwirkungen. Bei wenig vorbehandelten Patienten war Stomatitis das dosislimitierende Ereignis.

### 6.3. Verträglichkeit der mTOR-Inhibition in Bezug auf die Lunge

Eine Sonderstellung an Nebenwirkungen nimmt das Phänomen der nicht infektiösen Pneumonitiden bei der Behandlung mit mTOR-Inhibitoren ein. Wenngleich diese Nebenwirkung insgesamt selten auftritt, muss sie dennoch gesondert angeführt werden. In der größten Temsirolimus-Nebenwirkungsaufstellung, der randomisierten Phase-III-Studie von Hudes, war bei 28 Prozent der Patienten im Temsirolimus-Monotherapie-Arm eine Dyspnoe zu verzeichnen (Grad 3/4 9%), Husten fand sich bei 24 Prozent (Grad 3/4 1%). In einer Untersuchung von Duran und Kollegen wurde dieses Phänomen bei 22 Patienten (15 mit neuroendokrinen Tumoren, sieben mit Endometriumkarzinom) mit wöchentlicher Temsirolimus-Therapie in einer Dosierung von 25mg im Detail untersucht. Acht Patienten waren ehemalige Raucher oder rauchten noch zum Zeitpunkt der Untersuchung. 22 Prozent hatten eine positive Anamnese für stattgehabte Lungenerkrankungen inklusive COPD und Asthma bronchiale. Kein Patient wurde zuvor im Bereich der Lunge strahlentherapeutisch behandelt.

Bei zehn Patienten (45%) fanden sich während der Temsirolimus-Therapie abnorme Befunde bei Lungenröntgen oder Computertomographie mit sehr variablen klinischen Symptomen. Die Abnormitäten wurden als milchglasartige Veränderung mit oder ohne interstitieller Komponente und als Konsolidierungsareale beschrieben. Zwei Patienten mit Konsolidierungsbild hatten tatsächlich eine infektiöse Pneumonie, welche unter konventioneller antibiotischer Therapie gut beherrschbar war. Bei acht Patienten (36%) wurde die Veränderung als therapieassoziierte (medikamentenassoziierte) Pneumonie eingestuft. Fünf Patienten dieser Gruppe hatten milchglasartige Veränderungen mit diffusem interstitiellem Bild, drei wiesen Konsolidierungsareale auf. Bei der Hälfte der Patienten wurde die Therapie beendet (wobei bei einem Patienten die Diagnose einer Aspergillose gestellt werden musste, bei den anderen erfolgte der Therapieabbruch in erster Linie wegen gleichzeitiger Progression der Grunderkrankung). Dosisreduktionen wurden als Maßnahme gegen diese Nebenwirkung nicht durchgeführt. Die meisten medikamenteninduzierten Pneumonitiden traten innerhalb der ersten 16 Behandlungswochen auf. Alle waren nach Absetzen der Medikation reversibel. Die Hälfte der Patienten war asymptomatisch; bei jenen mit Symptomen standen vor allem Atemnot und trockener Husten im Vordergrund.

Der Mechanismus dieser Toxizität ist ungeklärt. Bei Sirolimus, wo diese Toxizität ebenfalls bekannt ist, wird eine T-Zell-medierte Spät-Typ-Hypersensitivität angenommen. Es ist allerdings unklar, ob dies auf Temsirolimus umlegbar ist. Auch ist völlig unklar, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer Aspergillose und der Temsirolimus-Therapie besteht. Dies kann aufgrund der zu geringen Patientenzahl derzeit nicht beurteilt werden. Die Autoren empfehlen folgendes Vorgehen:

- Asymptomatische Patienten mit lediglich radiologischen Veränderungen benötigen keine spezifische Therapie und keine Temsirolimus-Unterbrechung.
- Patienten mit zunehmenden Symptomen und radiologischen Veränderungen sollten die Therapie unterbrechen und mit Steroiden behandelt werden.
- Patienten mit bereits im Vorfeld bestehenden Pathologien der Lunge müssen vor und während einer Temsirolimus-Therapie engmaschig beobachtet werden.

### 7. Dosierung und Verabreichung

Temsirolimus wird beim metastasierten Nierenzellkarzinom in einer Dosierung von 25mg absolut als einmal wöchentliche intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht. Es empfiehlt sich eine Prämedikation auf Antihistamin-Basis wie z.B. Diphenhydramin.

Dosismodifikationen bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Inhibitoren (Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Voriconazol usw.): Die gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden, da sie die Plasmakonzentration von Temsirolimus steigern können. Das Gleiche gilt für Grapefruitsaft. Wenn die Gabe dieser Medikamente unvermeidbar ist, sollte eine Dosisreduktion von Temsirolimus auf 12,5mg pro Woche überlegt werden.

Dosismodifikation bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Induktoren (Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital usw.): Die gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden. Wenn die Gabe dieser Medikamente unvermeidbar ist, sollte eine Dosissteigerung von Temsirolimus auf 50mg in Betracht gezogen werden.

### 8. Zulassungsstatus

Temsirolimus ist in den USA seit Mai 2007 zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zugelassen, welche vorher noch keine systemische Therapie erhalten haben.

Für dieselbe Indikation liegt der European Medicines Agency (EMA) der Zulassungsantrag derzeit vor. Bereits im Dezember 2004 erhielt Temsirolimus den „Orphan Drug“-Status durch die amerikanische Zulassungsbehörde FDA und im März 2006 auch durch die EMA.

### 9. Beurteilung und Ausblick

Der mTOR-Inhibitor Temsirolimus wird einen neuen Pfeiler in der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms darstellen. Wie massiv sich die Wirksamkeit dieser Substanz auch in Kombination mit anderen antiangiogenetischen Therapien noch steigern lässt, zeigen die interessanten Ergebnisse der Kombination aus Temsirolimus und Bevacizumab: Damit wurde – wenngleich es sich um Ergebnisse einer sehr kleinen Studie mit zwölf Patienten handelt – eine beim Nierenzellkarzinom zuvor noch nie erreichte Remissionsrate von 58 Prozent (7 von 12) erzielt, mit einer Stabilisierung bei weiteren 25 Prozent der Patienten, was einem klinischen Benefit von 83 Prozent entspricht.

Erste Ergebnisse aus klinischen Studien, vor allem aber die bemerkenswerten Ergebnisse von Temsirolimus-Kombinationen in Xenograft-Modellen lassen erahnen, dass diese Substanz auch bei anderen Tumorentitäten eine bedeutende Rolle einnehmen könnte. Denn Temsirolimus ist nicht – wie schon beim Nierenzellkarzinom demonstriert – nur per se eine hochwirksame zielgerichtete Therapie, sondern moduliert offenbar die Wirkung anderer Substanzen bis hin zum Eingriff in etwaige Resistenzen bei anderen Therapien. Dieser Aspekt erscheint besonders interessant, denn Resistenzen sind es, die aus einer zunächst chronisch verlaufenden Tumorerkrankung zu irgendeinem Zeitpunkt eine tödliche Erkrankung machen. Temsirolimus eröffnet damit einen völlig neuen Aspekt: Wenn es nicht nur gelingt, durch direkte antiproliferative und antiangiogenetische Wirkung das Tumorwachstum zu bremsen, sondern zusätzlich die Wirksamkeit vorangegangener Therapien zu reaktivieren, dann ist tatsächlich ein klinisch hochrelevanter Fortschritt in der Tumorthherapie gelungen.

Es erscheint daher außerordentlich wichtig, klinische Studien zu forcieren, die sich mit diesen Fragen beschäftigen, um rasch für eine Vielzahl von Patienten eine Veränderung

ihrer Situation herbeizuführen. Weitere Erkenntnisse in der Erfassung prädiktiver Faktoren für diese Therapie werden ihrerseits in den nächsten Jahren eine zusätzliche Optimierung der Resultate nach sich ziehen. Eine Reihe von derzeit (an)laufenden Studien versucht, den Stellenwert von Temozolomid bei einer großen Anzahl unterschiedlicher Tumorentitäten festzustellen (Tabelle 7).

#### Laufende klinische Prüfungen ab Phase II mit Temozolomid

Tab. 7

Phase	Diagnose	Titel der Studie
II	Mammakarzinom	Temozolomid in Treating Patients With Recurrent Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer
II	Malignes Melanom	Sorafenib With Either Temozolomid or Tipifarnib in Treating Patients With Stage IV Malignant Melanoma That Cannot Be Removed By Surgery
II	Malignes Melanom	Temozolomid and Bevacizumab in Treating Patients With Stage III or Stage IV Malignant Melanoma
II	Ovarialkarzinom, Peritonealkarzinom	Temozolomid in Treating Patients With Refractory or Recurrent Ovarian Epithelial Cancer or Primary Peritoneal Cancer
II	B-Zell-Lymphom, CLL	Study of CCI-779 in B-Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)
II	B-Zell NHL, CLL	CCI-779 in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia
II	Non-Hodkin Lymphom	CCI-779 and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma
II	Nierenzellkarzinom	Study Evaluating the Efficacy & Pharmacokinetics of Temozolomid (CCI-779) in Subjects With Advanced Renal Cell Carcinoma
II	Nierenzellkarzinom	Bevacizumab, Sorafenib, and Temozolomid in Treating Patients With Metastatic Kidney Cancer
II/III	Nierenzellkarzinom	Temozolomid and Sorafenib as Second-Line Therapy in Patients With Advanced RCC Who Failed First-Line Sunitinib
III	Mantelzellymphom	Study Evaluating Temozolomid (CCI-779) in Mantle Cell Lymphoma (MCL)

Quelle: [www.clinicaltrials.org](http://www.clinicaltrials.org)

#### Die AutorInnen

Univ.-Prof. Dr. Manuela Schmidinger  
 Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für  
 Innere Medizin I, Wien  
 Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien  
 E-Mail: [manuela.schmidinger@meduniwien.ac.at](mailto:manuela.schmidinger@meduniwien.ac.at)

Univ.-Prof. Dr. Walter Berger  
 Institut für Krebsforschung, Universitätsklinik für Innere  
 Medizin I, Wien  
 Borschkegasse 8a, 1090 Wien  
 E-Mail: [walter.berger@meduniwien.ac.at](mailto:walter.berger@meduniwien.ac.at)

## 10. Literatur

- Aguirre D, Boya P, Bellet D et al.: Bcl-2 and CCND1/CDK4 expression levels predict the cellular effects of mTOR inhibitors in human ovarian carcinoma; *Apoptosis* 2004, 9: 797-805
- Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM et al.: Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma; *J Clin Oncol*. 2004; 22(5): 909-18.
- Bennasroune A, Gardin A, Aunis D et al.: Tyrosine kinase receptors as attractive targets of cancer therapy; *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50: 23-38
- Boni JP, Leister C, Bender G et al.: Population pharmacokinetics of CCI-779: correlations to safety and pharmacogenomic responses in patients with advanced renal cancer; *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77(1): 76-89
- Brown JM, Wilson WR: Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment; *Nat Rev Cancer* 2004, 4: 437-447
- Bourneville DM, Brissaud E: Encéphalite ou sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales; *Archives de neurologie, Paris*, 1881, 1: 390-412.
- Campbell RA, Bhat-Nakshatri P, Patel NM et al.: Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-mediated activation of estrogen receptor alpha: a new model for anti-estrogen resistance; *J Biol Chem*. 2001; 276(13): 9817-24.
- Cai P, Tsao R, Ruppen ME: In Vitro Metabolic Study of Temsirolimus: Preparation, Isolation, and Identification of the Metabolites; *Drug Metab Dispos* 2007
- Carpenter JT, Roche H, Campone M et al.: Randomized 3-arm phase II study of temsirolimus (CCI-779) in combination with letrozole in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer; *J Clin Oncol* 2005; ASCO Annual Meeting Proceedings: 564
- Chan S, Scheulen ME, Johnston S et al.: Phase II study of temsirolimus (CCI-779), a novel inhibitor of mTOR, in heavily pretreated patients with locally advanced or metastatic breast cancer; *J Clin Oncol* 2005; 23(23): 5314-22. Epub 2005 Jun 13
- Chang SM, Kuhn J, Wen P et al.: Phase I/pharmacokinetic study of CCI-779 in patients with recurrent malignant glioma on enzyme-inducing antiepileptic drugs; *Invest New Drug*. 2004; 22(4): 427-35.
- Chang SM, Wen P, Cloughesy T et al.: Phase II study of CCI-779 in patients with recurrent glioblastoma multiforme; *Invest New Drugs* 2005; 23(4): 357-61
- Cho D, Signoretti S, Regan M et al.: The role of mammalian target of rapamycin inhibitors in the treatment of advanced renal cancer; *Clin Cancer Res* 2007, 13: 758s-763s
- Chollet P, Abrial C, Tacca O et al.: Mammalian target of rapamycin inhibitors in combination with letrozole in breast cancer; *Clin Breast Cancer* 2006; 7(4): 336-8
- Chow LM, Baker SJ: PTEN function in normal and neoplastic growth; *Cancer Lett* 2006a, 241: 184-196
- Chow LWC, Sun Y, Jassem J et al.: Phase 3 study of temsirolimus with letrozole or letrozole alone in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer; *SABC* 2006; Abstract 6091
- Costa LJ: Aspects of mTOR biology and the use of mTOR inhibitors in non-Hodgkin's lymphoma; *Cancer Treat Rev* 2007, 33: 78-84
- Culjkovic B, Topisirovic I, Borden KL: Controlling gene expression through RNA regulons: the role of the eukaryotic translation initiation factor eIF4E; *Cell Cycle* 2007; 6: 65-69
- Cully M, You H, Levine AJ et al.: Beyond PTEN mutations: the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis; *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 184-192
- DeGraffenried LA, Friedrichs WE, Russell DH et al.: Inhibition of mTOR activity restores tamoxifen response in breast cancer cells with aberrant Akt Activity; *Clin Cancer Res* 2004; 10(23): 8059-67.
- DeGraffenried LA, Fulcher L, Friedrichs WE et al.: Reduced PTEN expression in breast cancer cells confers susceptibility to inhibitors of the PI3 kinase/Akt pathway; *Ann Oncol* 2004; 15(10): 1510-6.
- Dhillon AS, Hagan S, Rath O et al.: MAP kinase signalling pathways in cancer; *Oncogene* 2007; 26: 3279-3290
- Duran I, Kortmansky J, Singh D et al.: Mammalian target of rapamycin inhibitors in combination with letrozole in breast cancer; *Clin Breast Cancer* 2006; 7(4): 336-8.
- Duran I, Siu LL, Oza AM et al.: Characterisation of the lung toxicity of the cell cycle inhibitor temsirolimus; *Eur J Cancer* 2006; 42(12): 1875-80.
- Duran I, Kortmansky J, Singh D et al.: A phase II clinical and pharmacodynamic study of temsirolimus in advanced neuroendocrine carcinomas; *Br J Cancer* 2006; 95(9): 1148-54. Epub 2006 Oct 10
- Dutcher JP, Hudes G, Motzer R et al.: Preliminary report of a phase I study of intravenous CCI-779 given in combination with Interferon-alpha to patients with advanced renal cell carcinoma; *J Clin Oncol* 2003; ASCO Annual Meeting Proceedings: 854
- Dutcher JP, Szczylik C, Tannir N et al.: Correlation of survival with tumor histology, age, and prognostic risk group for previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC) receiving temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN); *J Clin Oncol* 2007; ASCO Annual Meeting Proceedings: 5033
- Elit L: CCI-779 Wyeth; *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3: 1249-1253
- Favre S, Kroemer G, Raymond E: Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents; *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 671-688
- Frost P, Moatamed F, Hoang B et al.: In vivo antitumor effects of the mTOR inhibitor CCI-779 against human multiple myeloma cells in a xenograft model; *Blood* 2004; 104(13): 4181-7. Epub 2004 Aug 10
- Frost P, Shi Y, Hoang B, Lichtenstein A: AKT activity regulates the ability of mTOR inhibitors to prevent angiogenesis and VEGF expression in multiple myeloma cells; *Oncogene* 2007; 26(16): 2255-62. Epub 2006 Oct 2
- Furge KA, Tan MH, Dykema K et al.: Identification of deregulated oncogenic pathways in renal cell carcinoma: an integrated oncogenomic approach based on gene expression profiling; *Oncogene* 2007; 26(9): 1346-50
- Galanis E, Buckner JC, Maurer MJ et al.: Phase II trial of temsirolimus (CCI-779) in recurrent glioblastoma multiforme: a North Central Cancer Treatment Group Study; *J Clin Oncol* 2005; 23(23): 5294-304.
- Galicchio MA, van Sinderen M, Bach LA: Insulin-like growth factor binding protein-6 and CCI-779, an ester analogue of rapamycin, additively inhibit rhabdomyosarcoma growth; *Horm Metab Res* 2003; 35(11-12): 822-7
- Georger B, Kerr K, Tang CB et al.: Antitumor activity of the rapamycin analog CCI-779 in human primitive neuroectodermal tumor/medulloblastoma models as single agent and in combination chemotherapy; *Cancer Res* 2001; 61(4): 1527-32.
- Gera JF, Mellinghoff IK, Shi Y et al.: AKT activity determines sensitivity to mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors by regulating cyclin D1 and c-myc expression; *J Biol Chem* 2004; 279: 2737-2746
- Griner EM, Kazanietz MG: Protein kinase C and other diacylglycerol effectors in cancer; *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 281-294
- Grünwald V, DeGraffenried L, Russel D et al.: Inhibitors of mTOR reverse doxorubicin resistance conferred by PTEN status in prostate cancer cells; *Cancer Res* 2002; 62(21): 6141-5
- Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer; *Cell* 2000; 100: 57-70
- Hara S, Oya M, Mizuno R et al.: Akt activation in renal cell carcinoma: contribution of a decreased PTEN expression and the induction of apoptosis by an Akt inhibitor; *Ann Oncol* 2005; 16(6): 928-33. Epub 2005 Apr 25
- Hidalgo M, Buckner JC, Erlichman C et al.: A phase I and pharmacokinetic study of temsirolimus (CCI-779) administered intravenously daily for 5 days every 2 weeks to patients with advanced cancer; *Clin Cancer Res* 2006; 12(19): 5755-63
- Hideshima T, Nakamura N, Chauhan D, et al.: Biologic sequelae of interleukin-6 induced PI3-K/Akt signaling in multiple myeloma; *Oncogene* 2001; 20(42): 5991-6000.
- Hsu J, Shi Y, Krajewski S et al.: The AKT kinase is activated in multiple myeloma tumor cells; *Blood* 2001; 98(9): 2853-5
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al.: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma; *N Engl J Med* 2007; 356(22): 2271-81
- Ito D, Fujimoto K, Mori T et al.: In vivo antitumor effect of the mTOR inhibitor CCI-779 and gemcitabine in xenograft models of human pancreatic cancer; *Int J Cancer* 2006; 118(9): 2337-43.
- Jimeno A, Kulesza P, Wheelhouse J et al.: Dual EGFR and mTOR targeting in squamous cell carcinoma models, and development of early markers of efficacy; *Br J Cancer* 2007; 96: 952-959
- Johnston JB, Navaratnam S, Pitz MW et al.: Targeting the EGFR pathway for cancer therapy; *Curr Med Chem* 2006; 13: 3483-3492
- Knobbe CB, Merlo A, Reifenberger G: Pten signaling in gliomas; *Neuro Oncol* 2002; 4(3): 196-211
- Lee L, Sudentas P, Dabora SL: Combination of a rapamycin analog (CCI-779) and interferon-gamma is more effective than single agents in treating a mouse model of tuberous sclerosis complex; *Genes Chromosomes Cancer* 2006; 45(10): 933-44.
- Mak BC, Yeung RS: The tuberous sclerosis complex genes in tumor development; *Cancer Invest* 2004; 22: 588-603
- Margolin K, Longmate J, Baratta T et al.: CCI-779 in metastatic melanoma: a phase II trial of the California Cancer Consortium; *Cancer* 2005; 104(5): 1045-8
- Mellado B, Gascón P: Molecular biology of renal cell carcinoma; *Clin Transl Oncol* 2006; 8(10): 706-10.
- Merchan JR, Liu G, Fitch T et al.: Phase I/II trial of CCI-779 and bevacizumab in stage IV renal cell carcinoma: Phase I safety and activity results; *J Clin Oncol* 2007; ASCO Annual Meeting Proceedings: 5034

Mita MM, Mita A, Rowinsky EK: The molecular target of rapamycin (mTOR) as a therapeutic target against cancer; *Cancer Biol Ther* 2003; 2: 169–177

Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA et al.: Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma; *J Clin Oncol* 2002; 20(1): 289–96.

Nathan CO, Amirghahari N, Rong X et al.: Mammalian target of rapamycin inhibitors as possible adjuvant therapy for microscopic residual disease in head and neck squamous cell cancer; *Cancer Res* 2007; 67(5): 2160–8

Neshat MS, Mellinshoff IK, Tran C et al.: Enhanced sensitivity of PTEN-deficient tumors to inhibition of FRAP/mTOR; *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 10314–10319

Okuno SH, Mahoney MR, Bailey HH et al.: A multicenter phase 2 consortium study of the mTOR inhibitor CCI-779 in advanced soft tissue sarcoma; *J Clin Oncol* 2006; ASCO Annual Meeting Proceedings: 9504

Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS et al.: Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma; *Clin Cancer Res* 2006; 12: 7215–7220

Peralba JM, DeGraffenried L, Friedrichs W et al.: Pharmacodynamic Evaluation of CCI-779, an Inhibitor of mTOR, in Cancer Patients; *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2887–2892

Podsypanina K, Lee RT, Politis C et al.: An inhibitor of mTOR reduces neoplasia and normalizes p70/S6 kinase activity in Pten± mice; *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 10320–10325

Raymond E, Alexandre J, Faivre S et al.: Safety and pharmacokinetics of escalated doses of weekly intravenous infusion of CCI-779, a novel mTOR inhibitor, in patients with cancer; *J Clin Oncol* 2004, 22: 2336–2347

Riedemann J, Macaulay VM: IGF1R signalling and its inhibition; *Endocr Relat Cancer* 2006, 13 Suppl 1: 33–43

Rini B, Santwana K, Kirkpatrick P: Temsirolimus; *Nature* 2007; 6: 599

Sadler TM, Gavril M, Annable T et al.: Combination therapy for treating breast cancer using antiestrogen, ERA-923, and the mammalian target of rapamycin inhibitor, temsirolimus; *Endocr Relat Cancer* 2006; 13(3): 863–73

Sano T, Lin H, Chen X et al.: Differential expression of MMAC/PTEN in glioblastoma multiforme: relationship to localization and prognosis; *Cancer Res* 1999; 59(8): 1820–4.

Sansal I, Sellers WR: The biology and clinical relevance of the PTEN tumor suppressor pathway; *J Clin Oncol* 2004, 22: 2954–2963

Sasaki H, Zlatescu MC, Betensky RA et al.: PTEN is a target of chromosome 10q loss in anaplastic oligodendrogliomas and PTEN alterations are associated with poor prognosis; *Am J Pathol* 2001; 159(1): 359–67

Sattler M, Salgia R: c-Met and hepatocyte growth factor: potential as novel targets in cancer therapy; *Curr Oncol Rep* 2007, 9: 102–108

Schubbert S, Shannon K, Bollag G: Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer; *Nat Rev Cancer* 2007, 7: 295–308

Shi Y, Gera J, Hu L et al.: Enhanced sensitivity of multiple myeloma cells containing PTEN mutations to CCI-779; *Cancer Res* 2002; 62(17): 5027–34.

Shi Y, Yan H, Frost P et al.: Mammalian target of rapamycin inhibitors activate the AKT kinase in multiple myeloma cells by up-regulating the insulin-like growth factor receptor/insulin receptor substrate-1/phosphatidylinositol 3-kinase cascade; *Mol Cancer Ther* 2005; 4(10): 1533–40.

Shin LJ, Seok KH, Bok KY et al.: Expression of PTEN in renal cell carcinoma and its relation to tumor behavior and growth; *Surg Oncol* 2003; 84(3): 166–72

Smith JW, Ko YJ, Dutcher G et al.: Update of a phase I study on intravenous CCI-779 given in combination with Interferon-alpha to patients with advanced renal cell carcinoma; *J Clin Oncol* 2004; ASCO Annual Meeting Proceedings: 4513

Smith JS, Tachibana J, Passe SM et al.: PTEN mutation, EGFR amplification, and outcome in patients with anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme; *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(16): 1246–56.

Thallinger C, Werzowa J, Poepl W et al.: Comparison of a Treatment Strategy Combining CCI-779 Plus DTIC Versus DTIC Monotreatment in Human Melanoma in SCID Mice; *J Invest Dermatol*. 2007

Thallinger C, Poepl W, Pratscher B et al.: CCI-779 plus cisplatin is highly effective against human melanoma in a SCID mouse xenotransplantation model; *Pharmacology* 2007; 79(4): 207–13

Thomas G: The S6 kinase signaling pathway in the control of development and growth; *Biol Res* 2002; 35: 305–313

Tu Y, Gardner A, Lichtenstein A: The phosphatidylinositol 3-kinase/AKT kinase pathway in multiple myeloma plasma cells: roles in cytokine-dependent survival and proliferative responses; *Cancer Res* 2000; 60(23): 6763–70

Vivanco I, Sawyers CL: The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer; *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 489–501

Wan X, Mendoza A, Khanna C et al.: Rapamycin inhibits ezrin-mediated metastatic behavior in a murine model of osteosarcoma; *Cancer Res* 2005; 65(6): 2406–11.

Witzig TE: Current treatment approaches for mantle-cell lymphoma; *J Clin Oncol* 2005; 23(26): 6409–14

Witzig TE, Geyer SM, Ghobrial I et al.: Phase II trial of single-agent temsirolimus (CCI-779) for relapsed mantle cell lymphoma; *J Clin Oncol*. 2005; 23(23): 5347–56. Epub 2005 Jun 27

Wu C, Wangpaichitr M, Feun L et al.: Overcoming cisplatin resistance by mTOR inhibitor in lung cancer; *Mol Cancer* 2005; 4(1): 25.

Yan H, Frost P, Shi Y et al.: Mechanism by which mammalian target of rapamycin inhibitors sensitize multiple myeloma cells to dexamethasone-induced apoptosis; *Cancer Res* 2006; 66(4): 2305–13

Yu K, Toral-Barza L, Discafani C et al.: mTOR, a novel target in breast cancer: the effect of CCI-779, an mTOR inhibitor, in preclinical models of breast cancer; *Endocr Relat Cancer* 2001; 8(3): 249–58

Zeng Z, Sarbassov dos D, Samudio IJ et al.: Rapamycin derivatives reduce mTORC2 signaling and inhibit AKT activation in AML; *Blood*. 2007; 109(8): 3509–12

## Abkürzungen

AKT	Signaltransduktionsprotein, aktiviert mit zentraler Rolle in Apoptose
AUC	Area Under the Curve
BAD	Bcl-2-Associated Death promoter
CDK	Cyclin-dependent Kinase
CR	Complete Response
DTIC	Dimethyl-Trizeno-Imidazol-Carboxamid
4EBP1	Activated eIF4E-binding Protein
EGF	Epidermal Growth Factor
EGFR	EGF-Rezeptor
EIACs	Enzyme-Inducing AntiConvulsants
EIAEDs	Enzyme-Inducing Anti-Epileptic Drugs
FKBP12	FacKel (a Sterol-C14-Reductase)-Binding Protein 12
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (=Aspartat-Amino-Transferase, ASAT)
GSK3	Glykogensynthase-Kinase 3
HGF	Hepatozytenwachstumsfaktor
HIF	Hypoxie-induzierbaren Faktor
IFN	Interferon
IGF-I	Insulin like Growth Factor I
IRS-1	Insulin-Rezeptor-Substrat-1
IGFR	Insulin-like Growth Factor Receptor
LDH	Lactatdehydrogenase
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MIU	Million International Units
MRP1	Multi-Drug Related Protein 1
MTD	maximal tolerierte Dosis
mTOR	mammalian Target Of Rapamycin
Pgpl	class-I Pgp-encoding gene
PKC	Proteinkinase C
Pi3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PKD1	Pi3-dependant Kinase 1
PKB	Proteinkinase B
PR	Partial Response
PTEN	Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome TEN
RAPTOR	Regulatory Associated Protein of mTOR
RICTOR	Rapamycin-Insensitive Companion of TOR
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinasen
SD	Stable Disease
S6K1	Ribosomale Protein-S6-Kinase 1
TSC2	Tuberous Sclerosis Complex 2
VHL	Von Hippel-Lindau



